

UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Diferencias dosimétricas de la irradiación incidental axilar, según la técnica de radioterapia utilizada, en pacientes con carcinoma de mama tratadas con radioterapia dirigida sobre la glándula mamaria.

Antonio José Lozano Martínez
2018



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**DIFERENCIAS DOSIMÉTRICAS DE LA IRRADIACIÓN INCIDENTAL AXILAR,
SEGÚN LA TÉCNICA DE RADIOTERAPIA UTILIZADA, EN PACIENTES
CON CARCINOMA DE MAMA TRATADAS CON RADIOTERAPIA
DIRIGIDA SOBRE LA GLÁNDULA MAMARIA**

**Antonio José Lozano Martínez
2018**



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Tesis Doctoral

**DIFERENCIAS DOSIMÉTRICAS DE LA IRRADIACIÓN INCIDENTAL AXILAR,
SEGÚN LA TÉCNICA DE RADIOTERAPIA UTILIZADA, EN PACIENTES
CON CARCINOMA DE MAMA TRATADAS CON RADIOTERAPIA
DIRIGIDA SOBRE LA GLÁNDULA MAMARIA**

Dirigida por:
Prof. Dr. D. Antonio Piñero Madrona

**Antonio José Lozano Martínez
2018**

“Por la ciencia, como por el arte, se va al mismo sitio: a la verdad.”

Gregorio Marañón.

A mis padres.

A mis abuelos, que se fueron pero aun así, me acompañan y me guían.

Agradecimientos

Al Dr. Antonio Piñero Madrona, director de este trabajo, por su esfuerzo, paciencia, generosidad, y por representar un admirable ejemplo profesional que motiva a los compañeros que tenemos la oportunidad de acompañarle en el Comité de mama.

A mis compañeros al completo, adjuntos y residentes del servicio de Oncología radioterápica, por sus enseñanzas y gran apoyo durante el transcurso de este proyecto.

A mis compañeros del servicio de Radiofísica hospitalaria, por la colaboración en la recogida de datos e interpretación de parte de los mismos.

A mis compañeros de la Unidad de Mama de los que aprendo en cada reunión.

A Guadalupe Ruíz Moreno, por la colaboración en el análisis estadístico.

A mis maestros y profesores, por tanta generosidad.

A mis padres, por su amor infinito y por el ejemplo de resiliencia.

A mi amiga y compañera Isabel Ortega Martín, por su confianza, su tiempo, sus palabras y sus sonrisas.

A aquellas personas que mediante gestos que parecen sencillos, me han regalado lecciones de vida.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN

1.1. EL CÁNCER DE MAMA. GENERALIDADES.....	2
1.1.1. Anatomía e histología de la mama.....	2
1.1.2. Carcinogénesis.....	4
1.2. EPIDEMIOLOGÍA.....	5
1.3. ETIOLOGÍA.....	9
1.4. FACTORES DE RIESGO.....	9
1.5. FACTORES PRONÓSTICOS.....	11
1.5.1. Factores de riesgo dependientes del tumor.....	12
1.5.2. Clasificación molecular: implicaciones pronósticas y terapéuticas.....	14
1.5.2.a. Caracterización molecular de los subtipos moleculares en el cáncer de mama.....	14
1.5.2.b. Valor pronóstico y predictivo de los subtipos moleculares intrínsecos.....	16
1.5.2.c. Clasificación patológica subrogada de los subtipos intrínsecos.....	17
1.5.2.d. Implicaciones terapéuticas de los subtipos intrínsecos.....	19
1.6. DIAGNÓSTICO.....	21
1.6.1. Técnicas de imagen.....	21
1.6.2. Técnicas invasivas.....	25
1.7. GANGLIO CENTINELA: IMPORTANCIA DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA.....	26
1.7.1. Concepto y definición de ganglio centinela.....	26
1.7.2. Indicación clínica.....	27
1.7.3. Implicaciones pronósticas y terapéuticas en el ganglio centinela. Biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC).....	29
1.7.3.a. Estudio citológico.....	30
1.7.3.b. Estudio histológico.....	30
1.8. TRATAMIENTO.....	37

1.8.1. Cirugía.....	37
1.8.1.1. Cirugía conservadora	37
1.8.1.2. Mastectomía.....	38
1.8.1.3. Linfadenectomía axilar	39
1.8.2. Tratamiento hormonal	39
1.8.3. Quimioterapia, tratamientos biológicos y subgrupos moleculares.....	40
1.8.3.a. Tratamiento sistémico primario.....	43
1.8.4. Radioterapia.....	44
1.9. PLANIFICACIÓN E IMPLICACIONES TÉCNICAS DEL TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO	48
1.9.1. Radioterapia conformada y planificación	49
1.9.2. Descripción de la tecnología en radioterapia en 2D Y 3D.....	51
1.9.2.a. Cadena de procedimiento en radioterapia	51
1.9.3. LIMITACIONES DE LA PLANIFICACIÓN CONVENCIONAL 2D	60
1.9.4. PLANIFICACIÓN 3D DEL TRATAMIENTO	62
1.9.4.1. Planificación 3D y procedimiento radioterápico	62
1.9.4.2. Características de un sistema de planificación y cálculo 3D.....	68
2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	
2.1. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO	72
2.2. HIPÓTESIS.....	75
2.3. OBJETIVOS.....	75
3. MATERIAL Y MÉTODOS	
3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	78
3.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO	78
3.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN	78
3.4. METODOLOGÍA.....	78

3.5. PROCEDIMIENTOS TÉCNICOS	79
3.5.1. Especificaciones técnicas en radioterapia y radiofísica.....	81
3.5.1.1. Especificaciones de la delimitación de volúmenes de tratamiento.....	81
3.5.1.2. Posicionamiento y alineación del paciente.....	82
3.5.1.3. Especificaciones del planificador Pinnacle versión 9.1.....	83
3.5.1.4. Dosimetría y optimización del tratamiento.....	83
3.6. VARIABLES RECOGIDAS.....	83
3.6.1. Variables clínico-epidemiológicas.....	84
3.6.2. Variables histopatológicas.....	84
3.6.3. Variables inmunohistoquímicas (IHQ).....	84
3.6.4. Variables del tratamiento sistémico.....	85
3.6.5. Variables radioterápicas y dosimétricas.....	85
3.6.6. Variables de seguimiento.....	87
3.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	88
3.8. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	88

4. RESULTADOS

4.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA MUESTRA Y SUPERVIVENCIA	92
4.2. SUPERVIVENCIA GLOBAL Y LIBRE DE ENFERMEDAD DE LA MUESTRA ESTUDIADA	92
4.2.a. Resultados de supervivencia de la muestra completa	92
4.2.b. Resultados de supervivencia de las pacientes que recibieron tratamiento con RDT2D....	94
4.2.c. Resultados de supervivencia de las pacientes que recibieron un tratamiento radioterápicocon técnica de RDT3D	96
4.3. DIFERENCIAS DOSIMÉTRICAS ENTRE RDT2D Y RDT3D	101
4.3.a. Diferencias dosimétricas de la muestra completa	101
4.3.b. Diferencia dosimétricas de las pacientes con una prescripción de dosis de 50 GY.....	107
4.3.c. Consideraciones sobre la dosis de irradiación incidental recibida por los niveles	

ganglionares axilares	112
4.4. CORRELACIONES	112
4.4.a. Correlaciones observadas entre parámetros de la muestra completa (incluyendo tanto las pacientes tratadas con RDT2 como las tratadas mediante RDT3D)	112
4.4.b. Correlaciones observadas entre parámetros de las pacientes tratadas con RDT2D	116
4.4.c. Correlaciones observadas entre parámetros de las pacientes tratadas con RDT3D.....	122
4.5. CARÁCTER PRONÓSTICO DE LA DOSIS DE RADIOTERAPIA INCIDENTAL SOBRE LA AXILA EN RELACIÓN CON LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD	127
5. DISCUSIÓN.....	134
6. CONCLUSIONES.....	152
7. BIBLIOGRAFÍA.....	156

Tabla 1. Clasificación por subgrupos de cáncer de mama. Consenso de St. Gallen 2015.....	20
Tabla 2. Recomendaciones de tratamiento adyuvante sistémico. Consenso de St. Gallen 2015.	21
Tabla 3. Subtipos moleculares en el carcinoma de mama. Perou <i>et al.</i> (83).	41
Tabla 4. Recomendaciones generales de tratamiento sistémico según el subgrupo molecular.	42
Tabla 5. Variaciones causantes de la incertidumbre técnica.	55
Tabla 6. Principales pasos de la secuencia de procedimiento de planificación y cálculo 3D del tratamiento radioterápico y características de los sistemas de planificación y cálculo 3D.	70
Tabla 7. Nomenclatura de los parámetros dosimétricos según el nivel ganglionar.	87
Tabla 8. Características clínicas y moleculares de las pacientes tratadas según el tratamiento radioterápico recibido.	92
Tabla 9. Resultados de SG de la muestra completa (resumen del procesamiento).	92
Tabla 10. Resultados de SG de la muestra completa.	93
Tabla 11. Resultados de la SLE de la muestra completa (resumen del procesamiento).	93
Tabla 12. Resultados de la SLE de la muestra completa.	93
Tabla 13. Resultados de la SG de las pacientes tratadas con RDT2D (resumen del procesamiento).	94
Tabla 14. Resultados de la SG de las pacientes tratadas con RDT2D.	94
Tabla 15. Resultados de la SLE en las pacientes tratadas con RDT2D (resumen del procesamiento).	95
Tabla 16. Resultados de la SLE en las pacientes tratadas con RDT2D.	95
Tabla 17. Resultados de SG de las pacientes tratadas con RDT3D (resumen del procesamiento).	96
Tabla 18. Resultados de SG de las pacientes tratadas con RDT3D.	96
Tabla 19. Resultados de SLE de las pacientes tratadas con RDT3D (resumen del procesamiento).	97
Tabla 20. Resultados de SLE de las pacientes tratadas con RDT3D.	97
Tabla 21. Tabla de contingencia de SG, de las pacientes tratadas.	98
Tabla 22. Resultados de SG de las pacientes tratadas con RDT2D y RDT3D.	98
Tabla 23. Resultados de SG de las pacientes tratadas con RDT2D y RDT3D.	99
Tabla 24. Tabla de contingencia de SLE, de las pacientes tratadas.	99
Tabla 25. Resultados de SLE de las pacientes tratadas con RDT2D y RDT3D.	100
Tabla 26. Resultados de SLE de las pacientes tratadas con RDT2D y RDT3D.	100

Tabla 27. Valores de los parámetros dosimétricos en los que se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre la RDT2D y la RDT3D, al analizar la muestra completa.	102
Tabla 28. Valores de los diferentes parámetros dosimétricos para cada volumen de estudio, en los casos de pacientes tratados con RDT2D, de la muestra completa.	103
Tabla 29. Valores de los diferentes parámetros dosimétricos para cada volumen de estudio, en los casos de pacientes tratados con RDT3D, de la muestra completa.	104
Tabla 30. Resultados de la T-student. Comparación entre los diferentes parámetros dosimétricos entre RDT2D y RDT3D de la muestra completa.	105/106
Tabla 31. Valores de los parámetros dosimétricos en los que se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre la RDT2D y la RDT3D, sólo en los casos que han recibido una dosis de 50 Gy.	107
Tabla 32. Valores de los diferentes parámetros dosimétricos para cada volumen de estudio, en los casos de pacientes tratados con RDT2D, con una dosis de 50 Gy.	108
Tabla 33. Valores de los diferentes parámetros dosimétricos para cada volumen de estudio, en los casos de pacientes tratados con RDT3D, con una dosis de 50 Gy.	109
Tabla 34. Resultados de la T-student. Comparación entre los diferentes parámetros dosimétricos entre RDT2D y RDT3D en pacientes tratados con 50 Gy.	110/111
Tabla 35. Valores medios de la D5, la Dosis media y la D95 para los niveles ganglionares 1, 2 y 3, según la técnica utilizada haya sido RDT2D o RDT3D.	112
Tabla 36. Resumen de las correlaciones estadísticamente significativas en la muestra completa.	113
Tabla 37. Correlaciones estadísticamente significativas entre los parámetros estudiados en los casos de RDT2D.	117
Tabla 38. Correlaciones estadísticamente significativas entre los parámetros estudiados en los casos de RDT3D.	123
Tabla 39. Valores de corte para la CTT para cada subgrupo molecular. Bernet L. <i>et al</i> (78).	136
Tabla 40. Comparación entre las pacientes tratadas según los campos de irradiación en el ensayo ACOSOG Z011. Jagsi R. <i>et al</i> (194).	138
Tabla 41. Comparación entre las pacientes tratadas según los campos de irradiación en el ensayo ACOSOG Z011. Jagsi R. <i>et al</i> (194).	139
Tabla 42. Valores medios de la D5, la Dosis media y la D95 para los niveles ganglionares 1, 2 y 3, según la técnica utilizada haya sido RDT2D o RDT3D.	147

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Incidencia del cáncer de mama en España (2000-2004).....	8
Gráfico 2. Tasa de mortalidad por cáncer de mama. España y Murcia 1980-2010.	8
Gráfico 3. Curva de SG de Kaplan-Meier de la muestra completa.	93
Gráfico 4. Curva de SLE de Kaplan-Meier de la muestra completa.	94
Gráfico 5. Curva de SG de Kaplan-Meier de las pacientes tratadas con RDT2D.	95
Gráfico 6. Curva de SLE de Kaplan-Meier de las pacientes tratadas con RDT2D.	96
Gráfico 7. Curva de SG de Kaplan-Meier de las pacientes tratadas con RDT3D.	97
Gráfico 8. Curva de SLE de Kaplan-Meier de las pacientes tratadas con RDT3D.	98
Gráfico 9. Curvas de SG en los casos de RDT2D y RDT3D.	99
Gráfico 10. Curvas de SLE en los casos de RDT2D y RDT3D.....	100
Gráfico 11. Gráfica de dispersión entre el volumen del PTV y el volumen axilar de las pacientes de la muestra completa.....	114
Gráfico 12. Gráfica de dispersión entre N1V40 y el volumen axilar de la muestra completa.	114
Gráfico 13. Gráfica de dispersión entre N3V40 y el volumen axilar de la muestra completa	115
Gráfico 14. Gráfica de dispersión entre N3V40 y el volumen axilar de la muestra completa.	115
Gráfico 15. Gráfica de dispersión entre el volumen axilar y el volumen mamario (PTV) de las pacientes tratadas con RDT2D.	118
Gráfico 16. Gráfica de dispersión entre el PTVD95 (D95 del volumen mamario) y el N1V40 de las pacientes tratadas con RDT2D:Gráfica de dispersión entre el volumen axilar y el volumen mamario (PTV) de las pacientes tratadas con RDT2D.	118
Gráfico 17. Gráfica de dispersión entre el N1V20 y el PTVDM de las pacientes tratadas con RDT2D.....	119
Gráfico 18. Gráfica de dispersión entre el N2D5 y el DMPTV de las pacientes tratadas con RDT2D.	119
Gráfico 19. Gráficas de dispersión entre N1V40 y PTVDM de las pacientes tratadas con RDT2D.	120
Gráfico 20. Gráfica de dispersión entre el N1V20 y el PTVDM para las pacientes tratadas con RDT2D.	120

Gráfico 21. Gráfica de dispersión entre el N2D5 y el DMPTV para las pacientes tratadas con RDT2D	121
Gráfico 22. Gráfica de dispersión entre el N1V40 y el PTVDM para las pacientes tratadas con RDT2D.	121
Gráfico 23. Gráfica de dispersión entre el volumen axilar y PTVD95 en las pacientes tratadas con RDT3D.	123
Gráfico 24. Gráfica de dispersión entre el volumen axilar y el N1V100 de las pacientes tratadas con RDT3D.....	124
Gráfico 25. Gráfica de dispersión entre el volumen axilar y el N2V40 en las pacientes tratadas con RDT3D.....	124
Gráfico 26. Gráfica de dispersión entre la PTVDM y el N1V100 de las pacientes tratadas con RDT3D.....	125
Gráfico 27. Gráfica de dispersión entre el PTVDM y el N3V40 en las pacientes tratadas con RDT3D.	125
Gráfico 28. Gráfica de dispersión entre el PTVDM y el N4DM en las pacientes tratadas con RDT3D.	126
Gráfico 29. Gráfica de dispersión entre el PTVDM y el N4V40 en las pacientes tratadas con RDT3D.	126
Gráfico 30. Curvas ROC: niveles ganglionares y recidiva.....	127
Gráfico 31. Curvas ROC: niveles ganglionares y recidiva.....	128
Gráfico 32. Curvas ROC: niveles ganglionares y recidiva.....	129
Gráfico 33. Curvas ROC: niveles ganglionares y Éxitus.	130
Gráfico 34. Curvas ROC: niveles ganglionares y Éxitus.	131
Gráfico 35. Curvas ROC: niveles ganglionares y Éxitus.	132
Gráfico 36. Resultados de supervivencia libre de enfermedad (panel A), supervivencia libre de enfermedad a distancia (panel B), y supervivencia global (panel C), según se realice mastectomía, cirugía conservadora o cirugía conservadora y radioterapia tras 20 años de seguimiento del ensayo NSABP B-04. Fisher B. <i>et al</i> (106).	140
Gráfico 37. Incidencia acumulada de muertes por cualquier causa (panel A), muertes tras una recurrencia o nuevo carcinoma de mama contralateral (panel B), y muertes en ausencia de recaída o nuevo carcinoma de mama contralateral (panel C). Fisher B. <i>et al</i> (106).	141
Gráfico 38. Resumen de las dosis axilares incidentales recibidas con RDT3D e IMRT en los estudios mencionados. Lee <i>et al.</i> (214).	143

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Anatomía y drenaje linfático de la mama.	4
Figura 2. Evolución y transformación de células normales epiteliales hacia la atipia y la invasión (www.breastcancer.org).....	5
Figura 3. Imágenes comparativas en mamografía y ecografía de un cáncer de mama izquierdo.	23
Figura 4. Imágenes de RNM en sus diferentes secuencias (T1-2 supresión grasa).....	24
Figura 5. Biopsia guiada por ecografía.	26
Figura 6. Procedimiento del ganglio centinela.	29
Figura 7. Identificación del ganglio centinela.....	31
Figura 8. Procedimiento del método OSNA.....	35
Figura 9. Planificación de radioterapia de una glándula mamaria izquierda y del lecho quirúrgico.	47
Figura 10. Implante de braquiterapia multicatéter y planificación dosimétrica para una irradiación parcial acelerada de la mama.	48
Figura 11. Histograma dosis volumen y planificación de RDT3D de una mama izquierda.....	51
Figura 12. Volúmenes ICRU	55
Figura 13. Recomendaciones de la RTOG para la delimitación de los niveles ganglionares axilares en el carcinoma de mama. Recomen- daciones de la RTOG para la delimitación de los niveles ganglionares, White J. <i>et al</i> (197).....	80
Figura 14. Recomendaciones de la RTOG para la delimitación de los niveles ganglionares axilares en el carcinoma de mama. Recomen- daciones de la RTOG para la delimitación de los niveles ganglionares, White J. <i>et al</i> (197).....	81

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

RR: Riesgo relativo.

ACO: Anticonceptivos orales.

THS: Tratamiento hormonal sustitutivo.

TC: Tomografía computerizada.

RNM: Resonancia magnética nuclear.

PET: Tomografía por emisión de positrones.

PAAF: Punción-aspiración con aguja fina.

BAG: Biopsia con aguja gruesa.

GC: Ganglio centinela.

AJCC: American Joint Committe on Cancer.

UICC: Union International Contre le Cancer.

BGC: Biopsia del ganglio centinela.

SESPM: Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria.

QN: Quimioterapia neoadyuvante.

ASCO: American Society of Clinical Oncology.

BSGC: Biopsia selectiva del ganglio centinela.

HE: hematoxilina eosina.

CTA: células tumorales circulantes.

IHQ: Inmunohistoquímicas.

OSNA: One Step Nucleic Acid Amplification.

CTT: Carga tumoral total.

LA: Linfadenectomía axilar.

VPP: Valor predictivo positivo.

RH: Receptores hormonales.

QT: Quimioterapia.

RE: Receptores de estrógenos.

RPg: Receptores de progesterona.

NCCN: National Comprehensive Cancer Network.

TCH: Trastuzumab.

TSP: Tratamiento sistémico primario.

IMRT: Intensity Modulated Radiation Therapy.

VMAT: Intensidad modulada en arco volumétrico.

ICRU: International Comision on Radiation Units and Measurements.

GTV: Gross Tumour Volume.

CTV: Clinical Target Volume.

PTV: Planning Target Volume.

OARs: Órganos de riesgo.

REV: Rooms Eye View.

HDV: Histograma dosis-volumen.

PCT: Probabilidad de control tumoral.

PCTN: Probabilidad de complicaciones de tejido normal.

NTCP: Normal Tissue Complication Probability.

UM: Unidades de monitor.

DRR: Digitally Reconstructed Radiography.

EPID: Electronic Portal Imaging Device.

BEV: Observación con perspectiva de haz.

RDT2D: Radioterapia en 2 dimensiones.

RDT3D: Radioterapia en 3 dimensiones.

BAV: Biopsia por aspiración por vacío.

2D: Dos dimensiones.

3D: Tres dimensiones.

RTOG: Radiation Therapy Oncology Group.

CM: Cáncer de mama.

Gy: Grays.

SG: Supervivencia global.

SLE: Supervivencia libre de enfermedad.

AUC: Área bajo la curva ROC.

1. Introducción

Diferencias dosimétricas de la irradiación incidental axilar, según la técnica de radioterapia utilizada, en pacientes con carcinoma de mama tratadas con radioterapia dirigida sobre la glándula mamaria.

1. INTRODUCCIÓN

1. EL CÁNCER DE MAMA. GENERALIDADES

1.1.1. Anatomía e histología de la mama

Las glándulas mamarias están situadas en la pared anterior del tórax, alojadas en la fascia superficial de la misma, y se extienden verticalmente desde la segunda a la sexta costilla (inclusive) y horizontalmente, desde el esternón a la línea axilar media. En su cara posterior se apoya sobre la fascia profunda que contiene los músculos pectorales mayor y menor y, lateralmente, se relaciona con el músculo serrato mayor.

La mama está compuesta por 15 a 20 lóbulos de tejido glandular túbulo-alveolar separados por bandas fibrosas de tejido conectivo, en forma radiada, que alcanzan la dermis formando los ligamentos suspensorios de Cooper. Cada lóbulo, revestido por epitelio escamoso estratificado, está compuesto por múltiples lobulillos conectados por tejido areolar, vasos sanguíneos y conductos, y a su vez, los lobulillos, recubiertos por epitelio cilíndrico, están constituidos por conjuntos de alveolos que se abren a múltiples conductos galactóforos. Estos pequeños conductos se unen para formar otros mayores y, finalmente, se forma un conducto simple para cada lóbulo o conducto galactóforo principal que tiene su propia salida en el pezón. El tejido adiposo se distribuye preglandularmente, en las celdas adiposas de Duret, y también retroglandular (1) (Madden 1972).

El aporte arterial de la mama se establece por ramas perforantes de la mamaria interna, ramas perforantes laterales de las intercostales posteriores y ramas de la arteria axilar. El sistema venoso sigue el mismo patrón que el arterial describiendo un círculo anastomótico alrededor de la base de los pezones (círculo venoso de Haller).

En lo que al flujo linfático se refiere, podemos describir dos redes linfáticas mamarias: el plexo superficial o papilar avalvular, que se enlaza mediante linfáticos verticales con un vasto laberinto de linfáticos subdérmicos valvulares. Ambos confluyen centralmente con el plexo subareolar en comunicación con los linfáticos galactofóricos. En condiciones normales, la vía linfática principal de la mama se realiza por dos colectores que, nacidos del plexo subareolar discurren latero-

cranealmente para alcanzar la axila. Así, la afectación ganglionar se lleva a cabo de una manera escalonada y progresiva desde los grupos periféricos a los centrales y subclaviculares del ápice axilar. En condiciones patológicas y como consecuencia de la obstrucción del flujo por procesos inflamatorios o neoplásicos, la linfa puede soslayar los ganglios afectos y originar una inversión del flujo, caminar por canales anastomóticos u ocasionar un drenaje multidireccional. Existen rutas de drenaje alternativas, como la transpectoral, la supraclavicular, mamaria interna o hacia la axila contralateral. A pesar de ello, la dirección preferente del drenaje linfático de todos los cuadrantes mamarios es hacia los ganglios axilares (2) (Halsted 1907).

La axila representa una parte fundamental del abordaje de la patología mamaria oncológica. Ésta representa y ha sido definida como el primer paso de la vía de diseminación de los carcinomas mamarios, debido a la propia vascularización de la glándula. La axila constituye un compartimento en forma de pirámide truncada cuadrangular, que contiene el paquete vasculonervioso destinado a la extremidad superior y los ganglios linfáticos que, inmersos en un denso tejido célula-adiposo, habrán de ser siempre valorados y a veces extirpados en el abordaje oncológico de la mama. Con el fin de simplificar la localización de los grupos ganglionares, se describió una clasificación de los mismos basada en su situación axilar con respecto al pectoral menor. Así, se establecen tres niveles: nivel I, para los ganglios inferiores y laterales al pectoral menor; nivel II, para los de localización retromuscular; y nivel III, para los ganglios de situación medial y superior (3) (Berg 1955).

El desarrollo mamario está relacionado con la edad y requiere la acción coordinada de una serie de hormonas que afectan a la función reproductora. El crecimiento ductal es promovido por los estrógenos, el lóbulo-alveolar por la progesterona y la prolactina, y la lactancia, que constituye la función principal de esta glándula, está regulada por la prolactina y la oxitocina. A partir de los 40 años y sobre todo durante la menopausia, se inician cambios atróficos con sustitución del componente glandular por grasa y tejido conectivo (involución postmenopáusica). Durante cada ciclo menstrual se producen cambios estructurales bajo la influencia y el control de los niveles hormonales ová-

cos, igual que ocurre durante el embarazo y la lactancia. Así, la fisiología de la mama depende de la integridad del eje hipotálamo-hipofisario y de la compleja interacción del tejido mamario con las distintas hormonas para su correcto funcionamiento (4) (Howard y Gusterson 2000).

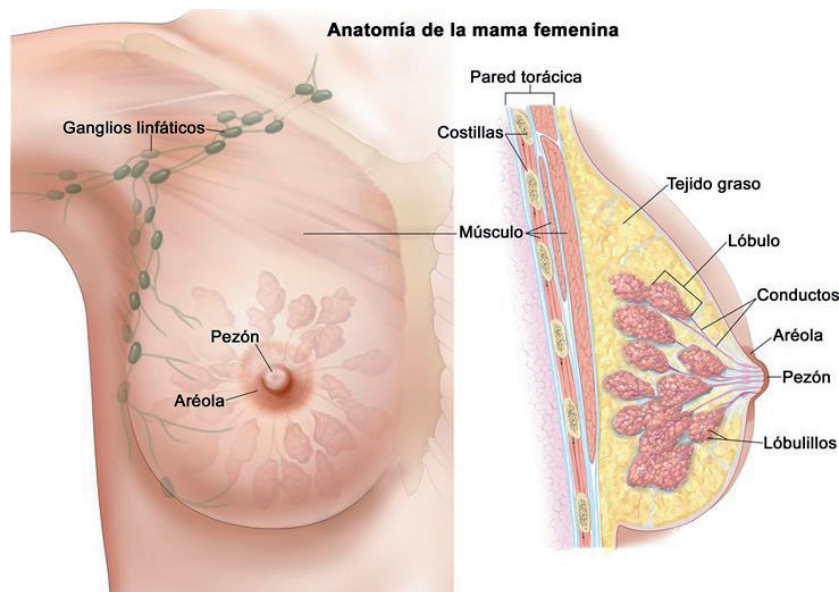


Figura 1. Anatomía y drenaje linfático de la mama.

1.1.2. Carcinogénesis

La carcinogénesis constituye un proceso complejo que implica un gran número de alteraciones a nivel molecular. De ahí la enorme heterogeneidad y variabilidad, tanto morfológica como pronóstica, de los distintos tipos de tumores.

La formación de un tumor resulta de la acumulación de múltiples alteraciones en el genoma de las células que lo forman. Estos cambios pueden clasificarse dentro de dos grupos: alteraciones en la secuencia del ADN y cambios epigenéticos que afectan a la expresión de los genes. Así, la mayoría de los cánceres aparecen como consecuencia de mutaciones a nivel somático, aunque un pequeño porcentaje (5-10%) tiene un componente hereditario que deriva de mutaciones germinales que contribuyen al inicio de la carcinogénesis (5) (Knudson 2002).

El cáncer se caracteriza por un crecimiento excesivo y descontrolado de un grupo de células que invaden y provocan daño en distintos tejidos y órganos. Su desarrollo es debido a dos clases diferentes de genes: oncogenes y genes supresores de tumores. Los oncogenes constituyen variantes

alteradas de genes implicados principalmente en el crecimiento y proliferación celular. Los genes supresores se encargan de inhibir el crecimiento celular, promover la apoptosis o bien pueden dar lugar a la inestabilidad genómica y, por lo tanto, a un aumento general de la velocidad de mutación y al desarrollo del cáncer. La existencia en un individuo de una alteración en cualquiera de estos grupos de genes tiene como consecuencia un incremento del riesgo para desarrollar uno o más tipos de cáncer (6)(Kinzler y Vogelstein 1997).

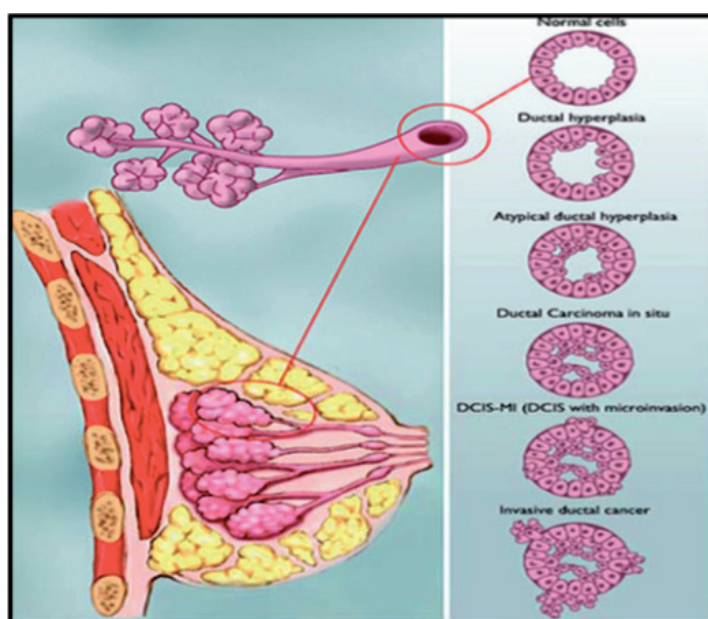


Figura 2. Evolución y transformación de células normales epiteliales hacia la atipia y la invasión (www.breastcancer.org).

1.2. EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de mama es actualmente la neoplasia más frecuente en mujeres en todo el mundo (7). Los factores de riesgo para desarrollarlo incluyen la edad, historia familiar de cáncer de mama o de ovario, exposición prolongada a estrógenos (menarquia precoz, menopausia tardía o nuliparidad), uso de terapia hormonal sustitutiva, alta densidad mamográfica, obesidad (aunque este factor sólo se asocia con el cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas), y distintos factores ambientales tales como el tabaquismo, el consumo de alcohol o la dieta (8).

España ha sido durante décadas uno de los países europeos con tasas más bajas, aunque la incidencia de cáncer de mama ha ido en aumento durante las décadas de los 80 y 90, debido en

parte, a la extensa implantación de un sistema de cribado de cáncer de mama universal favoreciendo un aumento de los diagnósticos a edades más tempranas.

Más tarde, a partir del 2001 descendió de nuevo para estabilizarse en la siguiente década (9). A pesar de ello, en 2012 en España, el 20,7% de la mortalidad en mujeres se debía a neoplasias malignas, siendo el cáncer de mama responsable de 14,6% del total de estas según datos del centro nacional de epidemiología (10).

El cáncer de mama posee un gran impacto sanitario, social y económico. Esto es debido a que afecta a un amplio rango de edad (fundamentalmente a mujeres entre 45 y 65 años), convertirse en una enfermedad crónica en un tercio de los casos, y siendo además la primera causa de muerte por cáncer en mujeres.

Anualmente, se diagnostican unos 16.000 nuevos casos en España (11), y la tasa de incidencia estandarizada ha pasado de ser de las más bajas de Europa a principios de los 80 (54,8 casos por 100.000 mujeres-año) a ocupar una posición intermedia entre los países europeos en 2006 (93,6 casos por 100.000 mujeres-año), según datos de la IARC.

El incremento observado en la tasa de incidencia desde el inicio de los 80, a un 2,9% anual, se ha relacionado con el descenso de la fertilidad y la mayor prevalencia de obesidad, consumo de alcohol y sedentarismo. En 2001 se produjo un cambio de tendencia, y desde entonces la incidencia disminuye anualmente un 3% (IC95% =1,8-4,1%), aunque de un modo no homogéneo entre los distintos grupos de edad: para las menores de 45 años no se observa cambio en la tendencia y mantienen un incremento estable en la incidencia de 1,7% anual en todo el periodo 1980-2004 (IC 95%=1,4-2,1%) quizá en relación con los cambios producidos en el estilo de vida de las mujeres nacidas después de 1950.

Las mujeres de 45-65 años sufrieron un descenso abrupto de incidencia en 2001 (pasando de ir aumentando un 3,4% anual, a descender un 2,4% anual) en relación con el efecto de saturación de los programas de cribado, y la incidencia en mujeres mayores de 65 años se estabilizó en 1995 y ha permanecido así desde entonces (12) (Pollán *et al*, 2010).

El efecto de saturación de los programas de cribado se traduce en un incremento brusco de

la incidencia para mujeres de 45 años o más durante la fase de implementación, que comienza a declinar hasta un nivel basal estable una vez que se alcanza la cobertura total. No se cree que este descenso guarde relación con el menor uso de la terapia hormonal sustitutiva en postmenopáusicas, pues en España no tuvo gran aceptación, se utilizó durante periodos cortos, y además más del 50% de las usuarias recibieron exclusivamente estrógenos (12) (Pollán *et al*, 2010).

Existen diferencias geográficas, con mayor incidencia en el norte que en el sur de España, que se han ido atenuando con el tiempo, como reflejo de una distribución cada vez más homogénea de los diferentes factores de riesgo: retraso en la edad del primer parto, disminución en el número de hijos, reducción de la lactancia materna, exposición a hormonas exógenas, obesidad, mayor ingesta calórica, sedentarismo o consumo de alcohol. También influyen la menarquia más temprana y la menopausia más tardía, que suponen una exposición más prolongada a estrógenos endógenos (12, 13) (Pollán *et al*, 2009 y 2010).

El cáncer de mama supuso la principal causa de muerte por cáncer en mujeres en el periodo 1980-1984, y entre 2003-2007 pasó a compartir liderazgo con el cáncer colorrectal (14) (Cabanes *et al*, 2010), con una tasa de mortalidad estandarizada de 18,6 por 100.000 mujeres-año en 2005 (5.703 mujeres fallecidas) (15, 16, 17) (Díez *et al*, 2000; López-Abente *et al*, 2004; Pollán *et al*, 2007). Desde 1992, se ha observado un descenso anual del riesgo de muerte por cáncer de mama del 2%, fruto del diagnóstico más temprano y de la mayor disponibilidad y accesibilidad a herramientas terapéuticas más eficaces (14, 17) (Pollán *et al*, 2007; Cabanes *et al*, 2010), aunque persisten diferencias geográficas, con tasas más elevadas en Baleares, Canarias, la costa mediterránea de Cataluña y Comunidad valenciana, o municipios de la Rivera del Ebro.

En mujeres mayores de 49 años, estas diferencias guardan relación con el nivel socioeconómico y/o con la ruralidad o la presencia en la zona de una mayor proporción de habitantes mayores de 64 años, que en conjunto traducen factores relativos al estilo de vida; aunque en mujeres menores de 50 años, la única variable relacionada es la ruralidad (17) (Pollán *et al*, 2007).

Estas diferencias territoriales también se perciben a nivel internacional, posiblemente en función de características geográficas, sociales y medioambientales específicas (17) (Pollán *et al*, 2007).

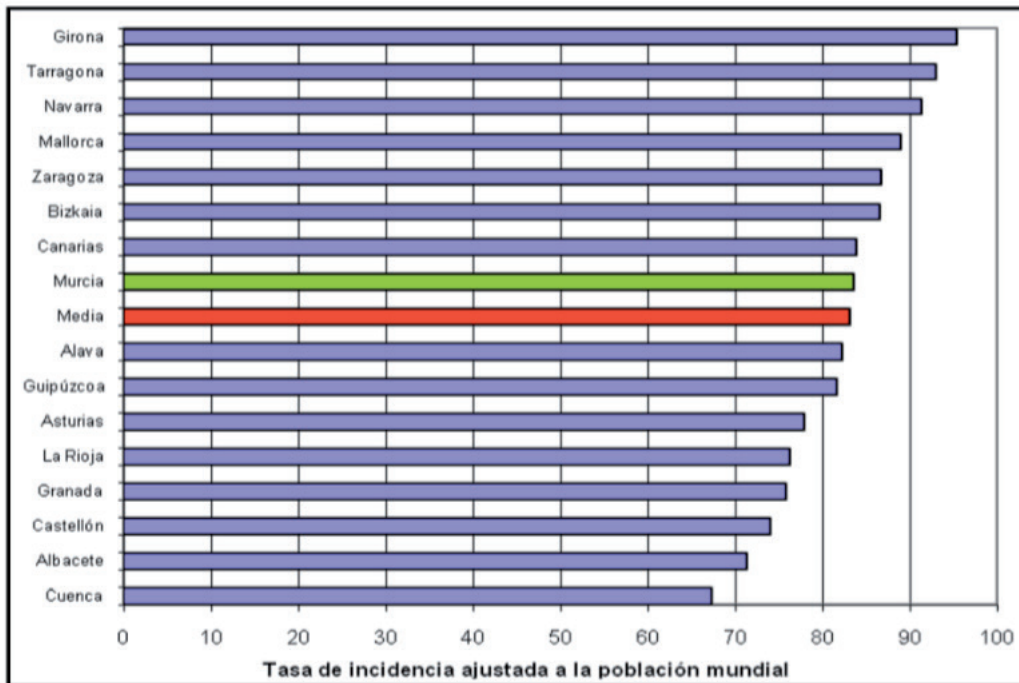


Gráfico 1. Incidencia del cáncer de mama en España (2000-2004).

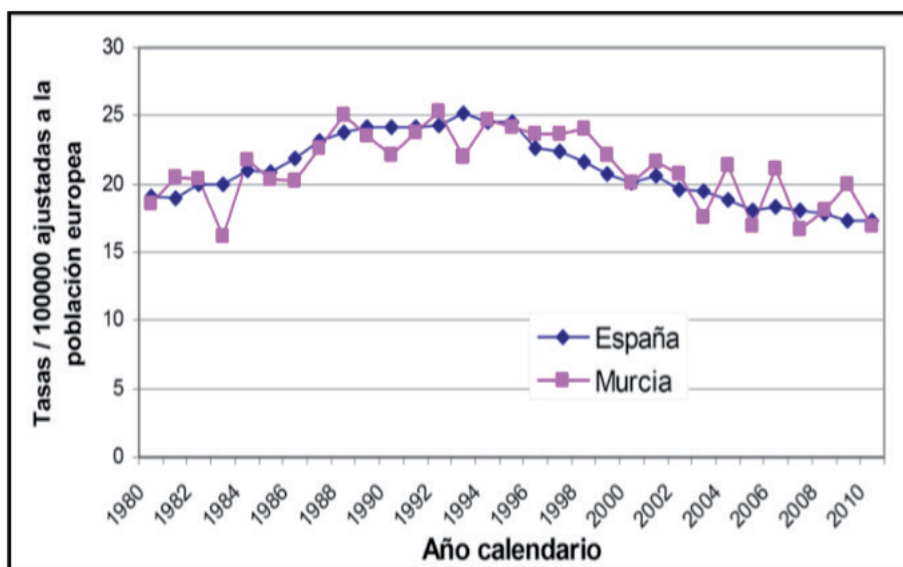


Gráfico 2. Tasa de mortalidad por cáncer de mama. España y Murcia 1980-2010.

1.3. ETIOLOGÍA

La etiología del cáncer de mama es multifactorial y su aparición constituye la etapa final de una compleja secuencia de fenómenos celulares y moleculares. El riesgo de padecer esta enfermedad viene determinado por una serie de factores ambientales y otros relacionados con el estilo de vida (culturales, dietéticos). Esto justifica, por una lado, la variación geográfica en cuanto a incidencia y mortalidad observada entre los diferentes países, y por otro, el hecho de que las tasas de incidencia se igualen en las poblaciones emigrantes en una o dos generaciones (18) (Althuis *et al.* 2005). La mayor parte de estos factores de riesgo se asocian a un riesgo moderado y, aunque no son en sí mismos causantes de la enfermedad, incrementan las posibilidades de que aparezca.

1.4. FACTORES DE RIESGO

-Sexo: Considerado el factor de riesgo más importante. El 99% de los cánceres de mama se presentan en mujeres (19).

-Edad: Después del sexo, el segundo factor más relevante. La incidencia del cáncer de mama se incrementa progresivamente con la edad. La mayoría se desarrollan por encima de los 40 años alcanzando una gráfica en meseta en la premenopausia, entre los 45-55 años, con un nuevo pico de incidencia entre los 75-79 años. La edad media al diagnóstico se sitúa en torno a los 60 años (20).

-Antecedentes familiares: Las mujeres con un familiar de primer grado que padece cáncer de mama duplican el riesgo de presentar esta enfermedad. Este se incrementa a su vez si los parientes afectados desarrollaron el cáncer a edad temprana, de tal forma que se multiplica por tres cuando aparece antes de los 40 años. En el caso de presentar un familiar con cáncer de mama bilateral, a efectos de antecedentes familiares, se considera como tener dos familiares con esta patología (21).

-Antecedentes personales de cáncer: Los antecedentes de cáncer de ovario, endometrio, próstata y colon se han relacionado con un aumento del riesgo de cáncer de mama. Asimismo, las mujeres que ya han tenido cáncer de mama presentan un riesgo 5 veces mayor que la población general de desarrollar la enfermedad en la mama contralateral (22).

-Antecedentes de enfermedades proliferativas de la mama: La hiperplasia ductal o lobulillar con atipias se traduce en un riesgo relativo (RR) de 4-5 para la aparición de cáncer de mama, mientras que la hiperplasia epitelial típica se asocia con un RR de 1-2 (21). Las lesiones no proliferativas, incluyendo los cambios histológicos involutivos, no condicionan un aumento del riesgo de cáncer.

-Factores reproductivos y hormonales: El cáncer de mama se ha relacionado de forma directa con la exposición a las hormonas reproductoras femeninas. De este modo, situaciones como la menarquia precoz (<12 años), la menopausia tardía (>50 años) o la nuliparidad incrementan el RR de padecer esta enfermedad (23). Este hecho viene determinado por una mayor exposición del tejido glandular mamario al estímulo estrogénico, que cesa con el embarazo y la lactancia materna, siendo así esta última considerada como factor reductor de riesgo. El proceso de diferenciación que experimenta la glándula mamaria durante el embarazo confiere cierta resistencia frente a la transformación neoplásica, que se hace más evidente cuando este se produce antes de los 20-25 años, disminuyendo el riesgo hasta un 50% en relación con las nulíparas (24).

El uso de anticonceptivos orales (ACO) y el tratamiento hormonal sustitutivo (THS) también han sido descritos como factores de riesgo en el desarrollo de cáncer mamario. Los ACO aumentan de forma moderada el riesgo de cáncer de mama. El incremento se produce en población de bajo riesgo por edad, por lo que el impacto final es mínimo, no debiendo contraindicar su prescripción. El aumento es transitorio y disminuye después de unos años de haber suspendido el tratamiento (25). Con respecto al THS, se ha descrito un incremento de riesgo en relación a todos los tratamientos hormonales, tibolona, estrógenos o estrógenos asociados con gestágenos, siendo este último tipo de THS la que se asocia a un mayor incremento de riesgo (26). Los estudios prospectivos realizados demostraron la asociación entre cáncer de mama y tratamiento con estrógenos más gestágenos (27) pero no lo demostraron en los tratamientos con estrógenos únicamente o tibolona (28, 29). La publicación de los primeros datos del estudio WHI tuvo una gran repercusión mediática (30) y comportó una gran disminución en el uso del THS y esto conllevó una disminución de la incidencia de cáncer de mama en los Estados Unidos (31).

-Hábitos y factores dietéticos: El alcohol, el tabaco y el estrés se han relacionado con un incremento del riesgo, pero hoy en día no se dispone de datos que demuestren una asociación directa.

Sí se ha demostrado que la obesidad se relaciona con un aumento del riesgo de padecer cáncer de mama fundamentalmente en mujeres postmenopáusicas. Por otro lado, un elevado volumen de tejido adiposo se asocia con elevados niveles de estrógenos séricos debido a la transformación de los andrógenos en dicho tejido y, por tanto, con una mayor exposición del tejido mamario a la acción hormonal (32).

-Radiaciones ionizantes: Hasta los 40-45 años la exposición a radiaciones ionizantes se asocia con un aumento del riesgo de padecer cáncer de mama, situándose la máxima vulnerabilidad en la época prepuberal, entre los 10 y los 14 años (33). Más controvertida es la relación con la irradiación a dosis reducidas, como pueden ser las pruebas de imagen (mamografías, radiografías, tomografía computerizada).

-Densidad mamaria: El aumento en la mama del tejido glandular y del fibroso respecto al tejido graso se denomina aumento de la densidad mamaria, e incrementa el riesgo de cáncer de mama entre 1,5 y 2 veces de forma independiente a otros factores. Además, la mama densa, dificulta la interpretación de las mamografías y puede dificultar el diagnóstico precoz del cáncer de mama (34).

1.5. FACTORES PRONÓSTICOS

El cáncer de mama constituye una patología muy heterogénea, con una historia natural diferente entre los distintos tipos de tumores y los pacientes que la padecen. Así, se establecen una serie de factores pronósticos que van a proporcionar información objetiva acerca del tumor o del paciente, influyendo directamente en la evolución natural de la enfermedad y permitiendo predecir los resultados de su seguimiento (35)(Hawkins *et al.* 2002). Para que sea aplicable a la práctica clínica, un factor pronóstico debe estar validado y su cuantificación debe ser sencilla, estandarizada y reproducible por diferentes investigadores. Aunque existe una interacción dinámica entre todos ellos, podemos clasificarlos en dos grupos:

1) Factores dependientes del tumor, que por un lado miden la extensión anatómica en el momento del diagnóstico y por otro analizan su potencial de crecimiento y agresividad.

2) Factores dependientes del paciente, como la raza, la edad, la comorbilidad y el nivel socioeconómico.

1.5.1. Factores pronósticos dependientes del tumor

-Afectación ganglionar: Representa el factor pronóstico más importante en el cáncer de mama, tanto para la supervivencia global de los pacientes como para la supervivencia libre de enfermedad. Para su diagnóstico requiere del estudio anatomopatológico de los ganglios tras linfadenectomía o biopsia selectiva del ganglio centinela. Dada su relevancia, otros métodos no disponen de la sensibilidad y especificidad necesaria. La presencia de metástasis ganglionares axilares es un indicador de posibles metástasis a distancia, lo que ensombrece el pronóstico. Del mismo modo, el pronóstico empeora si existe invasión extracapsular ganglionar, cuatro o más ganglios afectados o afectación de los niveles anatómicos axilares II y III (36) (Soerjomataram *et al.* 2008).

-Tamaño tumoral: Constituye el segundo factor pronóstico en importancia después de la afectación ganglionar. Existe una relación directamente proporcional entre el tamaño tumoral, el grado de invasión ganglionar y la posibilidad de enfermedad a distancia, así como una relación inversa con la supervivencia de los pacientes. El riesgo de recurrencia a los 20 años en tumores menores de 1 cm es del 10-12%, alcanzando el 50% en aquellos tumores con un tamaño entre 4-4,9 cm (37) (Rampaul *et al.* 2001).

También se utiliza como factor pronóstico para la selección del tratamiento adyuvante: ante tumores mayores de 1-2 cm se aconseja asociar tratamiento (hormonoterapia, radioterapia, quimioterapia).

-Tipo histológico: El 75 % de los tumores de mama son carcinomas ductales. Según el tipo histológico, estos tumores pueden agruparse en categorías, cada una de ellas con distinto pronóstico: excelente, bueno, intermedio y malo.

- Grado histológico: La diferenciación histológica, basada en las características histopatológicas y estructurales, se ha relacionado tanto con la supervivencia como con la tasa de recidiva de la enfermedad. Los tumores de alto grado (poco diferenciados) son los de peor pronóstico, con una supervi-

vencia a los 10 años <45% (38)(Ignatiadis y Sotiriou 2008).

Es un factor pronóstico fundamental en pacientes con ganglios negativos y, junto con el tamaño tumoral, permite tomar decisiones sobre el tratamiento adyuvante (39)(Schnitt 2001).

-Expresión de receptores hormonales: Su importancia radica en que el cáncer de mama es un tumor hormonodependiente, sobre todo en la mujer postmenopáusica. Los tumores de bajo grado o bien diferenciados suelen expresar receptores hormonales, mientras que en los de alto grado estos receptores son, por lo general, negativos (40)(Simpson *et al.* 2005). Este hecho se relaciona con la supervivencia, pues se ha comprobado que esta es mayor, de forma global y tras recurrencia tumoral, en el grupo de mujeres con receptores positivos. También representa un excelente factor predictivo de respuesta al tratamiento. Su positividad permite discriminar aquellas pacientes que se pueden beneficiar del tratamiento hormonal, del mismo modo que la negatividad de uno de ellos (progesterona o estrógenos), se asocia a una probabilidad reducida de respuesta a la hormonoterapia (41) (Schnitt 2006).

-Índices de proliferación celular: La capacidad de las células para dividirse define, al menos en parte, la posibilidad de crecimiento y diseminación de un tumor. Existen diferentes técnicas para evaluar la proporción de células en fase de proliferación, siendo estos marcadores un instrumento indirecto útil para estimar el grado de agresividad del tumor (42) (Hayes *et al.* 2001). Se ha investigado sobre el índice mitótico, la determinación de la fase S, pero los que en la actualidad tienen mayor utilidad son dos anticuerpos: el MIB-1 (monoclonal) y el Ki-67 (policlonal). Se unen a un antígeno celular expresado en fase G1 tardía, S, M y G2, permitiendo la estimación de la capacidad proliferativa del tumor. Una expresión elevada de estos marcadores se asocia a un peor pronóstico (43) (Urruticoechea *et al.* 2005). También pueden servir para medir el grado de respuesta a la quimioterapia. (44) (Petit *et al.* 2004).

-Reguladores del ciclo celular: La proteína p53 regula la división celular, de tal forma que en células normales evita la mitosis cuando estas contienen ADN dañado. La mutación en el gen supresor que la codifica aparece en el 20- 30% de los cánceres de mama. Su sobreexpresión se traduce en un incremento de la proliferación celular y se asocia a resistencias al tratamiento quimioterápico y a un peor pronóstico (45) (Reed *et al.* 2000).

-Expresión de receptores de factor de crecimiento epidérmico: El receptor transmembrana cerB-2, codificado por el oncogén HER-2/neu (cerB-2), es una glicoproteína con actividad tirosín-quinasa de la familia del factor de crecimiento epidérmico humano. Su sobreexpresión ocurre entre el 15-30% de los carcinomas de mama y se correlaciona con tumores de alto grado histológico, con receptores hormonales negativos y resistentes a la hormonoterapia. Así, se asocia con un peor pronóstico independientemente de la afectación ganglionar (46) (Howard *et al.* 2004).

1.5.2. Clasificación molecular: implicaciones pronósticas y terapéuticas

Los factores pronósticos y predictivos clásicos descritos siguen siendo la referencia vigente para la determinación de los mismos. Sin embargo desde el año 2000 los marcadores moleculares han irrumpido con fuerza permitiendo efectuar una caracterización molecular en subtipos intrínsecos, con información pronóstica y predictiva. Dada la tecnología compleja que precisan y el elevado coste, en muchas ocasiones se emplea una clasificación patológica subrogada de los subtipos intrínsecos, basada en la inmunohistoquímica.

1.5.2.a. Caracterización molecular de los subtipos moleculares en el cáncer de mama

Durante los últimos 15 años, cuatro grupos moleculares principales de cáncer de mama (luminal A, Luminal B, HER2-enriquecido y Basal-like) han sido identificados y estudiados extensamente (47). En el año 2012 se publicó la mayor caracterización molecular jamás realizada en cáncer de mama gracias al proyecto "The Cancer Genoma Atlas", el cual caracterizó más de 500 carcinomas ductales infiltrantes de mama a nivel del ADN, ARN y proteínas mediante las últimas plataformas genómicas disponibles.

El estudio confirmó que existen cuatro grandes entidades moleculares, las cuales están muy bien recapituladas por los subtipos intrínsecos de cáncer de mama descritos por el Profesor Charles M. Perou y sus colaboradores. Las características descritas para cada subtipo molecular intrínseco del cáncer de mama se describen a continuación.

Luminal A

Son un grupo de tumores generalmente diploides con un bajo número de mutaciones y alteraciones cromosómicas (amplificaciones y deleciones). Una importante proporción de mutaciones somáticas en los tumores Luminales A son recurrentes. Por ejemplo, el 45%, 14% y 13% de tumores luminales A poseen mutaciones en los genes PIK3CA, GATA3 y MAP3K1, respectivamente. Sólo un 12% poseen mutaciones en el gen supresor de tumores TP53. A nivel del ARN y proteico, se trata de tumores con baja expresión de genes proliferativos (p.e. MK67) y alta expresión de genes luminales como el receptor de estrógenos y el de progesterona (48). Aproximadamente un 10% de tumores HER2 amplificado son Luminal A.

Luminal B

A nivel de ADN los tumores Luminales B son un grupo generalmente aneuploides con un mayor número de mutaciones y alteraciones cromosómicas. En el 60% de los casos se describe la amplificación del gen de la ciclina D1. Poseen mutaciones en los genes PIK3CA, TP53 y GATA3 en el 29%, 29% y 15% respectivamente. A nivel del ARN y proteico, se trata de tumores con una alta expresión de genes proliferativos y relacionados con el ciclo celular (p.e. MKI67) y de genes luminales como el receptor de estrógeno. Comparado con el subtipo Luminal A, suelen tener menor expresión de los receptores de progesterona (49). Aproximadamente un 30% de los tumores con HER2 amplificado son Luminales B.

HER2-enriquecido

Son un grupo de tumores aneuploides con el mayor número de mutaciones y suelen poseer numerosas alteraciones cromosómicas. El 72% de éstos poseen mutaciones en el gen TP53 y un 39% poseen mutaciones en el gen PIK3CA. A nivel del ARN y proteico, se trata de tumores con una elevada expresión de genes relacionados con el HER2 (ERBB2, FGFR4 y GRB7) y genes proliferativos (MKI67) y expresión media de genes luminales. Aproximadamente un 50% de tumores con HER2 amplificado son HER2-enriquecido.

Basal-like

Son un grupo de tumores aneuploides con el mayor número de alteraciones cromosómicas, sobretodo deleciones, y el segundo con mayor número de mutaciones (a pesar de que l mayoría

no son recurrentes). La gran mayoría se encuentran en un estado de baja metilación del genoma comparado con el resto de subtipos. En cuanto a mutaciones somáticas recurrentes, el 80% poseen mutaciones en el gen TP53 y sólo un 9% poseen mutaciones en el gen PIK3CA. A nivel del ADN germinal, se relacionan con las mutaciones hereditarias BCRA1. A nivel del ANR y proteico, se trata de tumores con una elevada expresión de genes que se relacionan con la capa basal de la epidermis. (p.e. MK67) junto a una muy baja expresión de genes luminales. Un 10% HER2 amplificado con Basal-like.

1.5.2.b. Valor pronóstico y predictivo de los subtipos moleculares intrínsecos

El valor pronóstico de los subgrupos moleculares, entendido como el riesgo de presentar una recurrencia local o a distancia, independientemente del tratamiento adyuvante sistémico recibido, ha sido demostrado de forma retrospectiva en numerosas cohortes de pacientes pre y postmenopáusicas tratadas con distintos tratamientos sistémicos, incluidas 6 cohortes obtenidas de estudios clínicos fase III (GEICAM9906, CALGB9741, ATAC, ABCSG08, CAN-NCIC-MA.5 y MA.12). Los resultados han mostrado de forma consistente que el subtipo Luminal A muestra un relativo mejor pronóstico que el resto de subtipos intrínsecos independientemente del tamaño tumoral o de la afectación ganglionar axilar. De hecho, un hallazgo prácticamente común en todos los estudios es que cuando se tiene en cuenta la biología intrínseca, el tamaño tumoral y la afectación ganglionar, las otras variantes clínico-patológicas no aportan información pronóstica adicional relevante o tiene un impacto muy bajo.

Respecto al valor predictivo de los subtipos al tratamiento endocrino, el único estudio adyuvante analizado es el CAN-NCIC-MA.12(50), donde pacientes premenopáusicas con tumores con receptor positivo o negativo, y tras tratamiento local y quimioterapia sistémica, fueron aleatorizadas a tamoxifeno adyuvante versus placebo (51). El estudio mostró que el subgrupo Luminal A/B definido por el PAM50 predice beneficio al tamoxifeno., mientras que el estado del RE por inmunohistoquímica no muestra esta asociación aunque sí se observó una tendencia positiva. Ahora bien, no se comparó el beneficio del tratamiento endocrino del grupo Luminal A con el Luminal

B. Por otro lado, en el contexto neoadyuvante, tanto el subtipo Luminal A como B han mostrado tasas similares de beneficio a inhibidores de la aromatasa (medido por cambios relativos respecto al marcador Ki67 antes y después de 4-6 meses de tratamiento endocrino (52). Ahora bien, el subtipo luminal A obtiene un porcentaje más elevado (27% vs 10%) que el subgrupo Luminal B tras tratamiento neoadyuvante endocrino (53). Estos datos sugieren que el beneficio relativo del tratamiento endocrino es similar en ambos grupos luminales.

En cuanto al beneficio de la poliquimioterapia de los subtipos intrínsecos, éstos no han sido evaluados en ningún estudio adyuvante donde las pacientes hayan sido aleatorizadas a tratamiento con placebo versus tratamiento con poliquimioterapia. Por lo tanto, desconocemos en el contexto adyuvante si el beneficio relativo de la quimioterapia en cada uno de los subtipos moleculares es similar. Ahora bien, dado el comportamiento pronóstico diferentes de cada subtipo, aun asumiendo el mismo beneficio relativo, el beneficio absoluto será menor para los tumores Luminal A. Por ejemplo, si asumimos un beneficio relativo de la poliquimioterapia del 30% (hazard ratio de 0.70) para la población global, en base a los datos del 2012 del estudio Oxford Overview (54), una paciente con un riesgo basal de recidiva del 10% a 10 años (como el Luminal A) obtendrá un beneficio absoluto de la quimioterapia del 3%, mientras que una paciente con un riesgo basal de recidiva del 30% a 10 años (como el Basal-like) obtendrá un beneficio absoluto de la quimioterapia del 10%.

Aunque no existen datos sobre el beneficio de la poliquimioterapia con respecto a la no poliquimioterapia, de los subtipos intrínsecos en el contexto adyuvante, existen datos en el contexto neoadyuvante tras tratamiento con taxanos y antraciclinas (55). En éstos se observa que el subtipo Luminal A tiene las tasas de respuesta completa patológica más bajas (en torno al 5%), seguidos del Luminal B (15%), HER2-enriquecido (50%, sin trastuzumab) y el Basal-like (35%) (56). Estos datos sugieren que sí existe un beneficio diferencial de la poliquimioterapia en base al subtipo molecular, y que el subtipo Luminal A es el que se beneficia menos de la poliquimioterapia.

1.5.2.c. Clasificación patológica subrogada de los subtipos intrínsecos

Desde la incorporación de la clasificación molecular del cáncer de mama en subtipos intrínsecos,

se ha realizado un gran esfuerzo por su incorporación en la práctica clínica habitual a través de técnicas más accesibles como la inmunohistoquímica. Las conferencias de consenso de St. Gallen han propuesto sucesivamente distintas clasificaciones basadas en la determinación inmunohistoquímica (IHQ) de RE, RP, Ki67 y HER2 (57).

-Luminal A: Carcinomas de mama RE+, HER2- con Ki67<20% o con expresión intermedia de Ki67(14-19%) cuando la expresión de RP es alta (>20%).

-Luminal B-like (HER2 negativo): Carcinomas de mama RE+, HER2- con Ki67>20% o con expresión intermedia de Ki67 (14-19%) cuando no hay expresión de RP o ésta es baja (<20%).

-HER2-positivo (no luminal): Carcinoma de mama HER2+, que no expresa RE ni RP.

-Triple negativo (ductal): Carcinoma de mama que no expresa RE, RP ni HER2.

Esta clasificación, aunque ha demostrado su utilidad en relación con el pronóstico, no es totalmente concordante con la clasificación en subtipos intrínsecos basadas en técnicas moleculares (58). Por ejemplo 10-30% de los carcinomas de mama HER2 negativos por IHQ o hibridación in situ son clasificados como HER2-enriquecidos por métodos moleculares. Por el contrario, los tumores HER2-positivos y RH- más del 80% son clasificados como HER2-enriquecidos. De manera similar, el grupo de carcinomas clasificados como Basal-like está compuesto en un 75% de los casos por carcinomas triples negativos, mientras que el 50-70% de los carcinomas diagnosticados como triples negativos, según las diferentes series, corresponden a carcinomas Basal-like. Es bien conocido, que entre los carcinomas triple negativos existen distintos subtipos moleculares tales como el luminal apocrino, inmunomodulador, mesenquimal-like, etc.

No obstante, no existen suficientes estudios que hayan comparado de manera sistemática la clasificación molecular y patológica utilizando los criterios IHQ expuestos anteriormente, ya que en la mayoría de los estudios comparativos se suele omitir la expresión de Ki67 y no se tienen en cuenta los valores de expresión de RP.

En cualquier caso, la clasificación patológica subrogada de los subtipos intrínsecos requiere de una adecuada estandarización de los métodos IHQ. Así mismo, la incorporación de expresión de algunos marcadores adicionales (como citoqueratinas basales como CK5/6, CK17, la expresión del

receptor de andrógenos, etc.) que nos permitan discriminar mejor los carcinomas triple negativos o la incorporación del grado histológico para una mejor definición de los subtipos luminales, pueden hacer más útil la clasificación patológica subrogada de los subtipos moleculares.

1.5.2.d. Implicaciones terapéuticas de los subtipos intrínsecos

La decisión de tratamiento adyuvante en el contexto del cáncer de mama inicial se basa en factores pronósticos del riesgo de recidiva y factores predictivos de respuesta al tratamiento. Debemos valorar, asimismo, los riesgos de toxicidad y beneficio del tratamiento así como los factores dependientes de las pacientes y sus preferencias. En los últimos años y gracias a los avances de la biología molecular hemos asistido a un cambio a la forma de entender y clasificar una enfermedad tan heterogénea y compleja como el cáncer de mama, tales avances nos pueden ayudar a enfocar el tratamiento del cáncer de mama con más precisión.

El Dr. Charles Perou publicó en el año 2000 en la revista Nature un artículo que ha sido clave para la nueva clasificación del cáncer de mama, mediante un estudio no superativo mediante microarrays definió 5 subtipos de cáncer de mama: Luminal A, Luminal B, Basal Like, HER2 positivo y normal like (59), posteriormente esta clasificación ha sido estudiada ampliamente. Evidenciando que cada tipo molecular tiene una evolución clínica diferente y precisa un enfoque terapéutico adecuado, desde el Luminal A, de mejor pronóstico, hasta el basal (identificado como triple negativo), más agresivo y con elevadas tasas de recurrencia. La clasificación molecular por subtipos intrínsecos presenta las limitaciones de la dificultad en su metodología. Así, en la clínica las decisiones se basan en el estado de los receptores hormonales de estrógenos y progesterona, amplificación o sobreexpresión de HER2 y el marcador de proliferación Ki67, aunque éste presenta el inconveniente de la dificultad de su estandarización y todavía no se ha establecido el punto de corte o "cutoff" óptimo (60).

Paralelamente al estudio de Perou y col, se desarrollaron perfiles genéticos supervisados (estudiando genes conocidos que están implicados en el pronóstico del cáncer mamario) que indican el perfil de riesgo. Se dispone de varias plataformas genéticas que nos orientan en el pronóstico y pueden ayudar a tomar decisiones en cuanto a la indicación de qui-

mioterapia en tumores con receptores hormonales positivos.

En los Consenso de St. Gallen 2011 y 2013 se adoptó un nuevo enfoque para la clasificación molecular con fines terapéuticos, basado en el reconocimiento de los subtipos histológicos. En la práctica clínica estos subtipos pueden ser reconocidos por criterios IHQ convencionales.

En el Consenso de St. Gallen 2015 (61) se perfiló la clasificación de los tumores de mama como triple negativo, HER2 positivo receptor hormonal positivo y receptor hormonal negativo y en los tumores receptor hormonal positivo (luminales) se diferenció entre alta expresión del receptor con baja proliferación (luminal A), grado intermedio y bajo receptor con alta proliferación (luminal B).

A continuación se detallan la clasificación por subgrupos de cáncer de mama según el Consenso de St. Gallen 2015 y las recomendaciones de tratamiento adyuvante sistémico descritas en las siguientes tablas.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	NOTAS
Luminal A Alta expresión de receptor, baja proliferación, baja carga tumoral.	Bajo riesgo en plataforma genética, alta expresión de RH y baja de Ki67 sin o baja afectación ganglionar.
Luminal B Baja expresión de receptor, alta proliferación, alta carga tumoral.	Mal pronóstico en plataforma genética. Baja expresión de RE/RP. Afectación ganglionar. Ki67 alto. Grado histológico 3. Invasión linfovascular extensa. Tamaño tumoral T3.
Triple negativo	RE, RP y HER2 negativos.
Receptor hormonal negativo y HER2+ Receptor hormonal positivo y HER2+	
Receptor hormonal positivo y HER2-, Luminales	RE y/o RP positivos > ó =1%
Intermedio	Riesgo intermedio en plataforma genética. Incertidumbre en la valoración del riesgo y respuesta a tratamiento hormonal y citotóxico.

Tabla 1. Clasificación por subgrupos de cáncer de mama. Consenso de St. Gallen 2015.

GRUPO	TIPO DE TRATAMIENTO	NOTAS
Triple negativo	Quimioterapia incluyendo antraciclinas y taxanos	Considerar quimioterapia con platinos en mutaciones BCRA conocida.
Receptores hormonales negativos: T1a ganglios negativos	No precisan tratamiento	
Receptores hormonales negativos: T1b,c ganglios negativos	Quimioterapia + trastuzumab.	Considerar paclitaxel + 12 meses de trastuzumab. Sin antraciclinas.
Receptores hormonales negativos: Alto T ó N	Antraciclinas seguido de taxanos + trastuzumab concomitante 12 meses.	
Receptor hormonal positivo y HER2+	Igual que RH- y HER2(+) + hormonoterapia según status menopáusico.	
Receptor hormonal positivo HER2-	Hormonoterapia según status hormonal: -Premenopausa bajo riesgo: Tamoxifeno 5 años -Premenopausa otros riesgos: Tamoxifeno 5-10 años ó supresión ovárica (SO) + tamoxifeno ó SO+ exemestano. -Postmenopausa bajo riesgo: Tamoxifeno 5 años -Postmenopausa otros riesgos: Inhibidores de la aromatasa preferiblemente.	Con respecto a los inhibidores de la aromatasa no existe evidencia de seguridad o eficacia de más de 5 años.
-Luminal B like	-Hormonoterapia + quimioterapia en la mayoría de los casos. -Factores para omitir quimioterapia.	Buen pronóstico en plataforma genética.

Tabla 2. Recomendaciones de tratamiento adyuvante sistémico. Consenso de St. Gallen 2015.

1.6. DIAGNÓSTICO

1.6.1. Técnicas de imagen

Mamografía

Constituye la técnica estándar para la detección del cáncer de mama en mujeres asintomáticas. Su utilidad fundamental se centra en la posibilidad de evidenciar de forma precoz lesiones malignas,

mejorando sensiblemente su pronóstico. La mamografía es pues la herramienta fundamental en los actuales programas de detección precoz.

En este sentido es la única técnica que ha demostrado una reducción de la mortalidad por cáncer de mama de aproximadamente un 30% (62) (Lewin y Niklason 2007). La Sociedad Española de Diagnóstico por Imagen de la Mama (SEDIM) recomienda la realización de mamografía anual a partir de los 40 años y hasta los 75, adelantando la edad de inicio a 35 años para las mujeres con antecedentes familiares directos de cáncer de mama.

Con una sensibilidad de un 70%, la mamografía es especialmente útil en pacientes mayores de 40 años, con mamas menos densas y mayor proporción de grasa que permite un mejor contraste de densidades.

También se emplea como complemento de algunas técnicas de diagnóstico invasivo para localizar la lesión y en el seguimiento de pacientes ya tratadas para detectar posibles recidivas.

En la actualidad se dispone de la mamografía digital, de uso no estandarizado y de mayor coste pero que aporta una serie de ventajas a la técnica convencional. Supone una reducción del tiempo exploratorio y permite modificar y ajustar las imágenes obtenidas, consiguiendo así mayor resolución y un diagnóstico más exacto (63) (Berman 2007). Las nuevas tecnologías tienen como objetivo el desarrollo y mejora de las técnicas diagnósticas, con el fin de elaborar un diagnóstico cada vez más precoz y con mayor precisión.

Ecografía

La principal utilidad de esta técnica radica en su capacidad de diferenciar las lesiones quísticas de las sólidas. Su papel como método de cribado queda limitado por su tasa de falsos positivos (5-7%) y su uso estaría reservado para aquellos casos con mamas densas, fundamentalmente mujeres jóvenes, en los que la mamografía resulta poco rentable (64) (Irwig *et al.* 2004).

Puede servir como guía para la realización de biopsias mamarias, pero con la limitación de no evidenciar algunas lesiones tan frecuentes como las microcalcificaciones.

También puede utilizarse como complemento de la mamografía en mujeres sintomáticas o con lesiones palpables para ajustar el diagnóstico (65) (Simmons 2004).

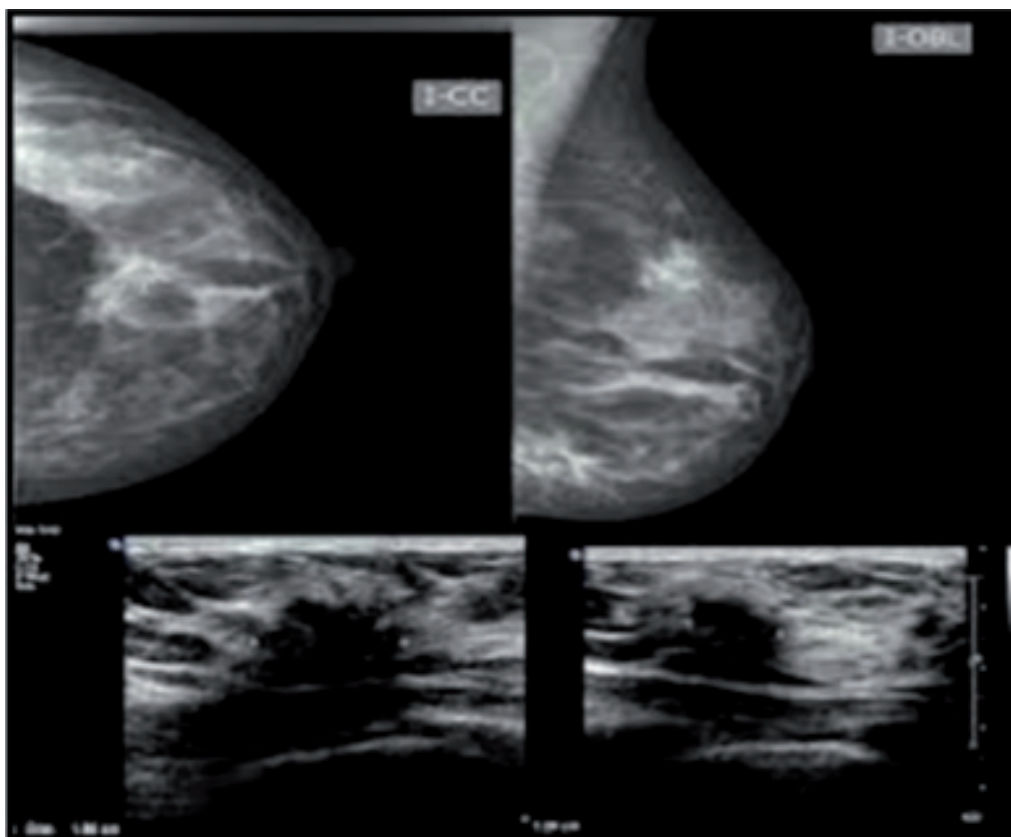


Figura 3. Imágenes comparativas en mamografía y ecografía de un cáncer de mama izquierdo.

Tomografía Computerizada (TC)

Su utilidad en el diagnóstico diferencial de las lesiones de la mama es muy limitada, con una sensibilidad y especificidad inferiores al resto de pruebas disponibles. La indicación fundamental de esta técnica sería la estadificación de la patología maligna, permitiendo la detección de metástasis a distancia, la presencia de adenopatías axilares e, incluso, la valoración de recidivas parietales o en otros órganos tras cirugía radical (66) (Uematsu *et al.* 2004).

Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

Es una técnica que no se emplea de manera rutinaria en el diagnóstico del cáncer de mama. Está indicada en las siguientes situaciones: 1) seguimiento de pacientes con prótesis; 2) estudio del carcinoma oculto de mama, con afectación axilar sin primario conocido; 3) sospecha de lesiones multifocales o multicéntricas; 4) en el seguimiento tras cirugía conservadora. Su participación en la detección precoz queda restringida a los casos de mujeres con sospecha o diagnóstico conocido de

mutaciones genéticas (BRCA1 y BRCA2) en los que la sensibilidad de esta técnica es muy superior a la mamografía (77% vs 40%) (67)(MARIBS study group 2005).

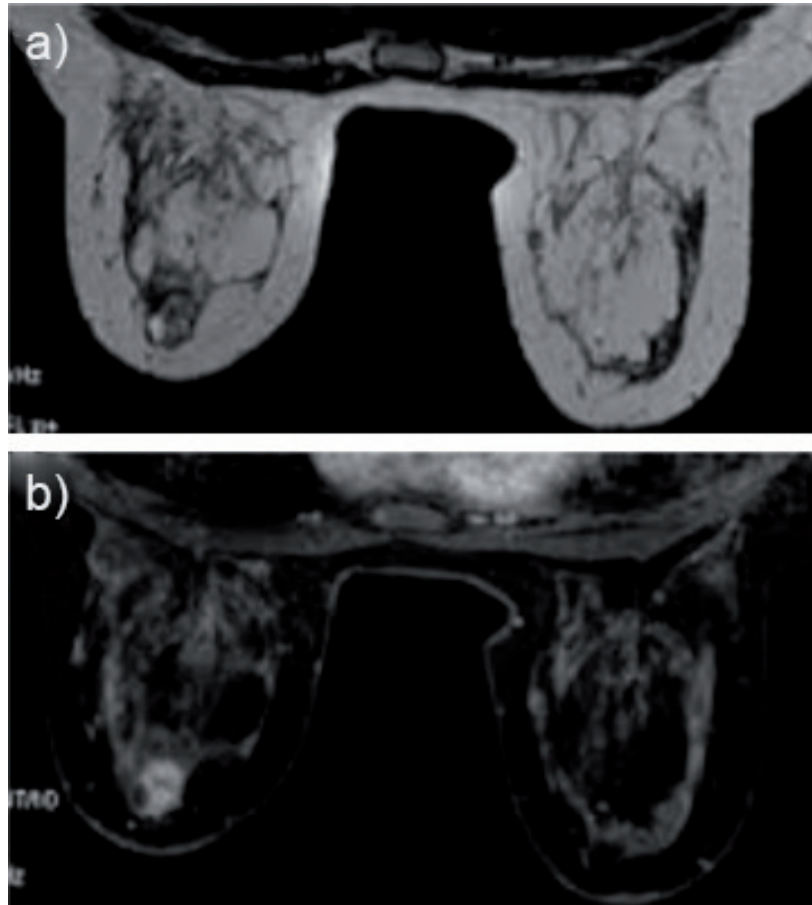


Figura 4. Imágenes de RNM en sus diferentes secuencias (T1-2 supresión grasa).

Gammagrafía con Sestamibi

Se indica como exploración complementaria en el seguimiento de pacientes con cirugía previa o en portadoras de prótesis para el diagnóstico de recidivas locorregionales. Su especificidad queda limitada al poder verse captación del radiotrazador por procesos benignos asociados a proliferación celular (68) (Taillefer 2005).

Tomografía por Emisión de Positrones (PET)

Su utilidad fundamental es la estadificación y, sobre todo, la detección de recidivas y enfermedad a distancia, así como el seguimiento de la respuesta a terapias adyuvantes (69)(Rohren *et al.* 2004).

1.6.2. Técnicas invasivas

El principal objetivo de la biopsia mamaria como procedimiento diagnóstico es descartar o confirmar la existencia de carcinoma en las lesiones detectadas tanto clínica como mamográfica y/o ecográficamente.

Está indicada en las siguientes circunstancias: a) lesiones clínicamente palpables sospechosas de carcinoma; b) lesiones con PAAF (punción-aspiración con aguja fina) no concluyente con mamografía o clínica sugerente de carcinoma; c) lesiones mamográficamente sospechosas (microcalcificaciones pleomórficas, densidades focales asimétricas, distorsiones arquitecturales); d) lesiones cutáneas o axilares sospechosas sobre todo en pacientes con historia familiar o antecedentes personales de cáncer de mama; e) tumoración de nueva aparición con mamografía normal; f) tumoración sin sospecha clínica en paciente demandante.

Procedimientos

-PAAF: fiabilidad del 80% con muy bajo porcentaje de falsos positivos (70) (Lieberman 2000).

-BAG (Biopsia con aguja gruesa): obtiene una mayor muestra tumoral permitiendo una mayor precisión diagnóstica (sensibilidad 100%; especificidad 98%) (71)(Houssami *et al.* 2006).

Si el estudio histopatológico obtenido mediante cualquiera de estas dos técnicas no confirma la existencia de carcinoma, con tumores clínica o mamográficamente sospechosos, se hace necesaria una biopsia quirúrgica.

-Biopsia quirúrgica: existen dos alternativas.

a) Biopsia incisional. Reservada para tumores de más de 4 cm, en los que se indica directamente, o en los excepcionales casos en los que la BAG no ha resuelto el diagnóstico.

b) Biopsia escisional. No indicada en lesiones de gran tamaño. Se considera un procedimiento inicialmente insuficiente como tratamiento quirúrgico de una lesión que posteriormente se confirma que es carcinomatosa, por lo que en la actualidad se tiende a realizar mastectomías segmentarias (segmentectomías, cuadrantectomías), que garantizan con mayor probabilidad unos márgenes libres de enfermedad y reducen la necesidad de reintervenciones sobre la mama. La existencia de un margen afectado por carcinoma, obliga a la reescisión del mismo. En caso de lesiones de mama no

palpables, pueden llevarse a cabo cualquiera de las técnicas mencionadas guiadas por técnicas de imagen (mamografía, ecografía) que faciliten la localización de la tumoración (72) (Kuenen-Boumeester *et al.* 2003).

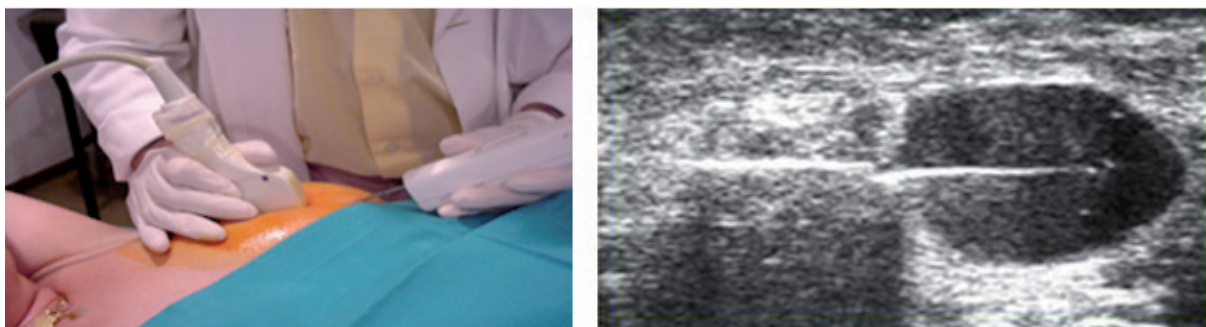


Figura 5. Biopsia guiada por ecografía.

1.7. GANGLIO CENTINELA: IMPORTANCIA DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA

El estado ganglionar es un importante factor pronóstico y debe tenerse en cuenta para elegir la correcta estrategia terapéutica. Clásicamente, la estadificación quirúrgica se basaba en la práctica de una linfadenectomía regional y evaluación histológica de los ganglios linfáticos. Sin embargo, este procedimiento añade riesgos de seroma, linfedema, infecciones, alteraciones sensitivas y de movilidad de las zonas intervenidas.

1.7.1. Concepto y definición de ganglio centinela

La definición original de Morton de que un ganglio centinela (GC) es “el primer ganglio linfático que recibe drenaje linfático aferente de un tumor primario” refleja adecuadamente el concepto de la diseminación del cáncer en etapas, a través del sistema linfático y alude al ganglio que estaría inicialmente expuesto a recibir las metástasis del tumor primario (73). La biopsia del GC se ha convertido en el patrón oro para la estadificación del cáncer de mama. Este método valora, de forma mínimamente invasiva, el estado ganglionar regional si el GC no muestra metástasis, el resto de ganglios en la región linfática tampoco las presentarán. El American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la Union International Contre le Cancer (UICC) incluyen la biopsia del GC en su clasificación para la estadificación de estos tumores sólidos (74).

La localización, exéresis y biopsia de los GC, permite la correcta estadificación del cáncer a partir de una muestra mucho menor que la linfadenectomía, reduciendo la morbilidad de la intervención radical y permitiendo un estudio anatomopatológico más exhaustivo. La técnica de la biopsia del ganglio centinela (BGC), debe seguir un protocolo definido para tres aspectos técnicos del procedimiento que incluye la Medicina Nuclear, la Cirugía y la Anatomía Patológica (75).

1.7.2. Indicación clínica

Los criterios de inclusión y de exclusión para realizar la técnica de BGC acordados en el Consenso de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESPM) se describen a continuación:

Indicaciones: Carcinomas infiltrantes T1, T2, T3, siempre que la axila sea clínica, ecográfica y patológicamente negativa y carcinoma intraductal con indicación de mastectomía. Puede considerarse en casos de alto riesgo de microinfiltración. En el caso de carcinoma de mama del varón se siguen las mismas indicaciones.

Contraindicaciones: La verificación preoperatoria de afectación ganglionar mediante pruebas de imagen (ecografía) y , al menos, citología de las adenopatías sospechosas con diagnóstico compatible con metástasis de carcinoma, los casos de carcinoma inflamatorio, los casos que han recibido radioterapia previa a dosis de 50 Gy, y los casos de carcinoma localmente avanzado con infiltración ganglionar, en ausencia de tratamiento sistémico primario.

Según el mismo Consenso, no constituyen criterios de contraindicación para la realización de la BGC los casos de biopsia escisional previa, cirugía conservadora con BGC previa por carcinoma, mujeres gestantes o puérperas lactantes, previa retirada de la lactancia 24 horas. Con respecto a la biopsia del GC en pacientes subsidiarias de quimioterapia neoadyuvante (QN) sigue siendo actualmente un tema de controversia. Las indicaciones han cambiado a medida que se ha ido adquiriendo experiencia y en las primeras recomendaciones de ASCO (76) y de la SESPM (77) la biopsia del GC después de QN no era aceptada por nivel de evidencia insuficiente.

En el año 2013, se publicaron los resultados del estudio SENTINA (78) y del ACOSOG Z1071(79). En ambos la tasa de identificación es inferior a la técnica estándar y la tasa de falsos negativos superior

que en las pacientes no tratadas con QN. No obstante los dos estudios coinciden en la importancia de dos factores que mejoran ambos parámetros: el número de GC analizados y la utilización combinada de radiofármacos y colorantes.

La inclusión de la ecografía axilar antes y después de la QN ha añadido una mayor eficacia en la selección de las pacientes. Los ganglios afectos pueden ser marcados con una semilla de I125 o con semilla metálica. Esto permite la extirpación guiada de los ganglios marcados y del GC en el mismo tiempo quirúrgico y de este modo valorar la respuesta al tratamiento, por su gran implicación pronóstica (80).

Con respecto a los radiotrazadores, los radiocoloides que mejor visualizan los canales linfáticos son los de tamaño de partículas entre 5 y 50 nm por lo que la imagen debe realizarse precozmente evidenciándose los GCs antes de las 2 horas después de la inyección. Los de tamaño mediano (50-200nm) presentan una menor migración desde la lesión primaria pero una acumulación más prolongada en el GC. No existe un consenso específico con respecto a la actividad a inyectar. En Europa se utilizan habitualmente, nanocoloides de albúmina marcados con Tc99m. Debe ajustarse el tiempo entre la punción y la realización de la cirugía. Habitualmente varía entre 5 a 120 MBq, según se realice el protocolo en un día o en dos días. Se ha demostrado que en ambos procedimientos son igualmente eficaces para la detección del GC.

El tipo de inyección del trazador ha constituido el aspecto más controvertido del procedimiento del GC en el cáncer de mama. Se distinguen inyecciones superficiales (cutáneo-areolares) relacionadas a la piel e inyecciones de tipo profundo (peri o intratumorales). Es importante destacar que las técnicas cutáneo-areolares se acompañan con un porcentaje mínimo de visualización de los ganglios linfáticos no axilares. En contraste, las punciones profundas muestran ganglios no axilares en el 20-40% de los casos, reflejando vías separadas para el drenaje profundo y el drenaje superficial (81).

En Europa la imagen gammagráfica está incorporada en el procedimiento en casi todos los centros hospitalarios. Además de ser esencial para marcar la situación del GC en la piel, la imagen ayuda tanto en precisar el número de ganglios centinelas distinguiendo entre los de drenaje primario y secundario como en identificar ganglios centinela en sitios de drenaje no predecibles. En caso de

disponer de equipos de SPECT-CT, se aconseja el uso de imágenes fusionadas en el caso de no identificar el GC en la linfogramagrafía convencional, o cuando se prevea que una localización anatómica más precisa pueda simplificar significativamente la intervención quirúrgica, como en el caso de ganglios con aparente bajo contaje o ganglios extraaxiales.

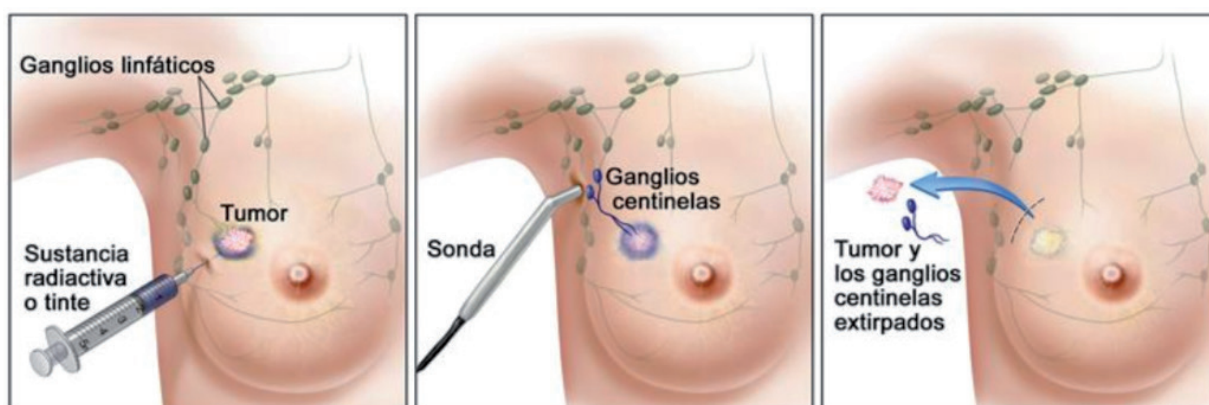


Figura 6. Procedimiento del ganglio centinela.

1.7.3. Implicaciones pronósticas y terapéuticas en el ganglio centinela. Biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC)

Desde las primeras descripciones de la BSGC a principios de los 90 hasta la actualidad, se ha descrito un gran número de protocolos para el estudio del GC, tanto basados en la citología como en el estudio de la histología molecular (82). Aunque hay acuerdo en el número de metástasis diagnosticadas aumenta con la exhaustividad del método, la falta de homogeneidad en los distintos protocolos citológicos e histológicos ha dificultado la obtención de datos pronósticos concluyentes. En la última década, el desarrollo de nuevas técnicas moleculares ha permitido no sólo alcanzar la imprescindible estandarización diagnóstica sino también mejorar la individualización terapéutica de la axila, tanto en el ámbito quirúrgico como en el de la radioterapia.

La tendencia cada vez más conservadora en el tratamiento del cáncer de mama ha cuestionado, especialmente a partir del ensayo Z0011(83), la necesidad de la BSGC. Sin embargo, el diagnóstico del GC sigue siendo el pilar fundamental para la individualización terapéutica de la axila en el cáncer de mama (84).

1.7.3.a. Estudio citológico

El procedimiento estándar intraoperatorio consiste en la bi-disección del GC por su eje mayor. De cada superficie de corte, se realiza una impronta que se sea al aire y se tiñe con una solución de Diff-Quick (Baxter Diagnostics, McGaw Park, IL) para examen microscópico inmediato.

Las categorías diagnósticas más comúnmente usadas son: “negativo, sospechoso, atípico o positivo para metástasis”. Un diagnóstico positivo para metástasis implica la linfadenectomía axilar. El tiempo medio hasta la emisión del informe oscila entre 10-20 minutos.

La sensibilidad de este procedimiento es bastante baja y varía en función de la experiencia del patólogo, del tipo histológico del tumor y del diámetro de la metástasis, siendo mayor para las macrometástasis que para las micrometástasis y para el carcinoma ductal que para el carcinoma lobulillar (85).

A pesar de que la citología impronta no suele ser el método recomendado por su baja sensibilidad, puede ser una opción a tener en cuenta para confirmar datos morfológicos cuando se aplica la técnica OSNA o si no es posible realizar otro tipo de estudio (molecular o histológico).

1.7.3.b. Estudio histológico

El estudio de estadificación TNM (86), basándose en el diámetro tumoral como factor pronóstico, medido en mm sobre la sección de Hematoxilina-Eosina (HE), clasificó las metástasis en tres tipos distintos: <0,2 mm: células tumorales aisladas o CTA, >0,2 2 mm: micrometástasis, >2 mm: macrometástasis.

Estos límites fueron hasta cierto punto arbitrariamente establecidos, su reproductibilidad es escasa, especialmente para las metástasis de menos de 1 mm y su valor predictivo para metástasis en otros ganglios no-centinela no ha sido bien definido. Dado que tanto los precedentes históricos como los estudios de seguimiento indican que son las metástasis >2 mm las que tienen mayor impacto pronóstico, la mayoría de los protocolos histopatológicos fueron dirigidos a asegurar el diagnóstico de, por lo menos, las macrometástasis (87).

Procedimiento

Debe inspeccionarse macroscópicamente el ganglio y la grasa que eventualmente le rodea. Si existe evidencia macroscópica de tumor, pueden ser suficientes una o varias secciones para su diagnósti-

co y el de su posible extensión a la grasa periganglionar. Los datos anatómicos apoyan que la sección del ganglio por el eje mayor evidencia mayor número de aferentes linfáticos al seno subcapsular, por lo que, en ausencia de tumor macroscópico, debe seccionarse el ganglio siguiendo la dirección de su eje mayor en secciones que, en ningún caso, deben ser >2 mm a fin de no obviar el diagnóstico de las macrometástasis.

La inclusión de las secciones obtenidas debe permitir el estudio de la máxima extensión posible de las superficies de corte ganglionar. El objetivo debe ser evitar que queden secciones de más de 2 mm sin estudiar, aunque, en la práctica diaria, es difícil de conseguir (88, 89).

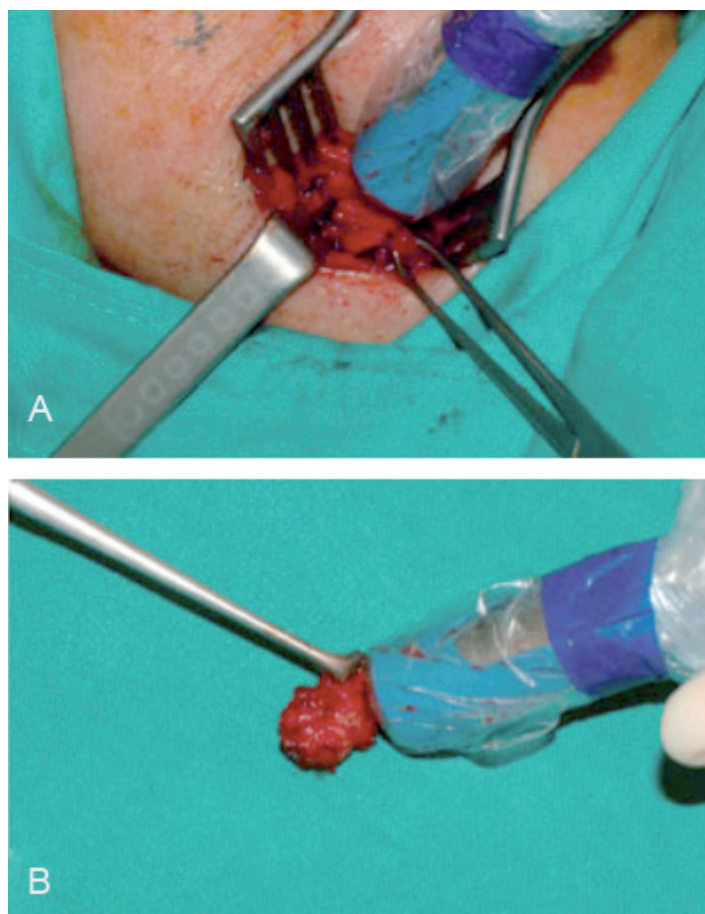


Figura 7. Identificación del ganglio centinela.

Sensibilidad y Especificidad

Aunque la especificidad del estudio histológico oscila alrededor del 99%, la sensibilidad oscila entre el 40 y el 80%, especialmente para las metástasis <2 mm que pueden ser difíciles de diagnos-

ticar en cortes intraoperatorios, generalmente de peor calidad que los de parafina y, especialmente, en carcinomas lobulillares (90). Como ayuda al diagnóstico y con el fin de aumentar su sensibilidad, se propuso completar el estudio histopatológico del GC con técnicas inmunohistoquímicas (IHQ) para citoqueratina u otros marcadores epiteliales (91). Sin embargo, el gran número de cortes requeridos así como la dudosa coste-efectividad de las técnicas IHQ intraoperatorias han limitado su uso y aplicación.

Como limitaciones importantes del estudio histológico, cabe destacar la falta de reproducibilidad debida al gran número de esquemas de trabajo descritos y a la subjetividad inherente al sistema de medida. Otra limitación consiste en que sólo es posible la evaluación de la medida de la metástasis en dos planos sobre el corte histológico, no pudiéndose obtener, por las limitaciones inherentes al método, la evaluación precisa del volumen tumoral total.

Indicaciones

En ausencia de OSNA®, el estudio de secciones seriadas de 2 mm (HE) para estudio histológico es el método de elección para el diagnóstico del GC. Es aceptable recurrir también al estudio histológico en caso de que, aún disponiendo de OSNA®, el número de GC recibidos o el peso de los mismos exceda, por las posibilidades del equipo, el tiempo recomendado para diagnóstico intraoperatorio.

Estudio molecular (OSNA®)

El método recomendado tanto en guías nacionales como internacionales para el estudio intraoperatorio del GC es el método molecular OSNA® (One Step Nucleic Acid Amplification) (Sysmex) (92,93).

Bases técnicas

OSNA® es una técnica desarrollada en Japón en el año 2000 cuyo fundamento consiste en una PCR mediada por bucles (LAMP) diseñada para la amplificación del ARNm de la citoqueratina 19 (ARNm-CK19). El ARNm-CK19 fue seleccionado como marcador de elección después de haber sido comparado con otros 45 marcadores por ser el que mostró mejor capacidad de discriminar entre ganglio metastásico y no metastásico (94).

La reacción de amplificación tiene lugar en condiciones isoterma (65°C), lo cual evita la ampli-

ficación simultánea de ADN genómico, en un tiempo aproximado de 16 minutos para la primera muestra y con un tiempo de aproximadamente 1min más por cada muestra añadida. La reacción de amplificación se detecta por medio de un detector de amplificación génica, el equipo RD-100TM (Sysmex), que cuantifica el número de copias de (ARNm-CK19) sin necesidad de extracción y purificación previas de los ácidos nucleicos. La reacción de amplificación se realiza por medio de un kit estandarizado (Lynoamp) que incluye una ADN polimerasa y cuatro cebadores especialmente diseñados que reconocen un total de seis secuencias distintas en el ADN diana (95,96). El uso de cuatro cebadores o “primers” (reconocimiento de seis secuencias distintas) en el inicio de la RT-LAMP y de dos “primers” (reconocimiento de cuatro secuencias distintas) en los ciclos siguientes asegura la alta especificidad de la reacción de amplificación. Las secuencias y medidas de los cuatro primeros cebadores fueron elegidas para que su temperatura melting (Tm) estuviera dentro de ciertos rangos (60-65oC), temperatura óptima para la Polimerasa Bst, que fue la más eficiente de las testada (95,96). Debido a su alta sensibilidad (mayor que la de PCR convencional), LAMP fue capaz de detectar incluso un mínimo número de copias en la mezcla de reacción (seis) (95).

La cuantificación del número de copias de ARNm-CK19 se basa en la medida de la turbidez generada por el pirofosfato de magnesio liberado en la reacción de amplificación, de escasa solubilidad en medio acuoso y que precipita cuando su concentración alcanza la saturación (97). La turbidez de la reacción, medida cada 6 segundos, permite monitorizar la amplificación de ARNm-CK1(97). El rise-time es el tiempo que tarda en producirse un valor de turbidez de 0,1 en la muestra y se correlaciona con la cantidad de ARNm-CK19 que, a su vez, se correlaciona con el número de células tumorales y, por tanto, con el volumen de la metástasis.

La correlación entre el número de copias de ARNm-CK19 y el tamaño de la metástasis (criterios del sistema de estadificación TNM) se determinó por análisis estadístico de la distribución logarítmica normal del número de copias obtenido del estudio OSNA® de 106 ganglios linfáticos, 42 de los cuales fueron histológicamente negativos de pacientes pN0, 42 fueron histológicamente negativos de pacientes pN1-3 y 22 ganglios fueron histológicamente positivos. El punto de corte más bajo (L) se obtuvo por medio del análisis estadístico de los resultados OSNA® de los ganglios histológicamente

negativos de pacientes pN0. La macrometástasis (H) se definió por el número de copias de ARNm-CK19 contenidas en un bloque de tejido tumoral de 2 mm, correspondiente a un número igual o superior a 5.000 copias/ μ l y se expresan como (++). Valores comprendidos entre L y H, es decir, entre 250 y 5.000 copias/ μ l, se consideran micrometástasis y se expresan como (+). Valores inferiores a L, es decir, < 250 copias/ μ l, se consideran negativos (-). Casos identificados como negativos por el sistema pero con un número de copias entre 100 y 250 aparecen referidos en el equipo de amplificación como (-) L, cuya traducción clínica podría corresponder a células tumorales aisladas (CTA).

En conjunto, las principales ventajas de la RT- LAMP son:

- Alta eficiencia bajo condiciones isotermas sin evidencia de co-amplificados distintos al ADN diana.
- Alta especificidad para las secuencias diana. Ello evita en gran parte los problemas de background, frecuentes en cualquier reacción de amplificación de ácidos nucleicos.
- Procedimiento simple y sencillo de utilizar en cualquier laboratorio si se dispone del kit de amplificación adecuado.
- Combinada con reacciones de transcripción reversa, LAMP identifica cualquier secuencia de ARNm de manera altamente eficiente.

Procedimiento: La muestra recibida (GC) se homogeneiza en 4 ml de Lynorhag. El homogeneizado se re-suspende en 180 μ l de Lynorhag a dos concentraciones distintas (concentrada y diluida; dilución 1:10, siguiendo las instrucciones del fabricante (Sysmex). Ambas muestras se incluyen en el equipo de amplificación (RD100i) para su posterior análisis. El equipo de amplificación RD100i incluye cinco cubetas dobles de amplificación, una para los controles positivo y negativo y las otras cuatro para las muestras problema en dos concentraciones distintas, a fin de evitar que posibles fenómenos de inhibición impidan la correcta cuantificación de las copias de ARNm-CK19. El equipo RD100i permite la amplificación simultánea de un máximo de cuatro muestras en un tiempo aproximado de 30m que puede variar en función del número de ganglios y de la experiencia del técnico. El equipo permite visualizar simultáneamente las curvas de amplificación en tiempo real de cada una de las muestras analizadas y expresa el número de copias de ARNm-CK19 tanto de forma cuantitativa como de forma semi-cuantitativa (-L, +, +++, correspondientes a CTAs, micro y macro- metástasis respectivamente).

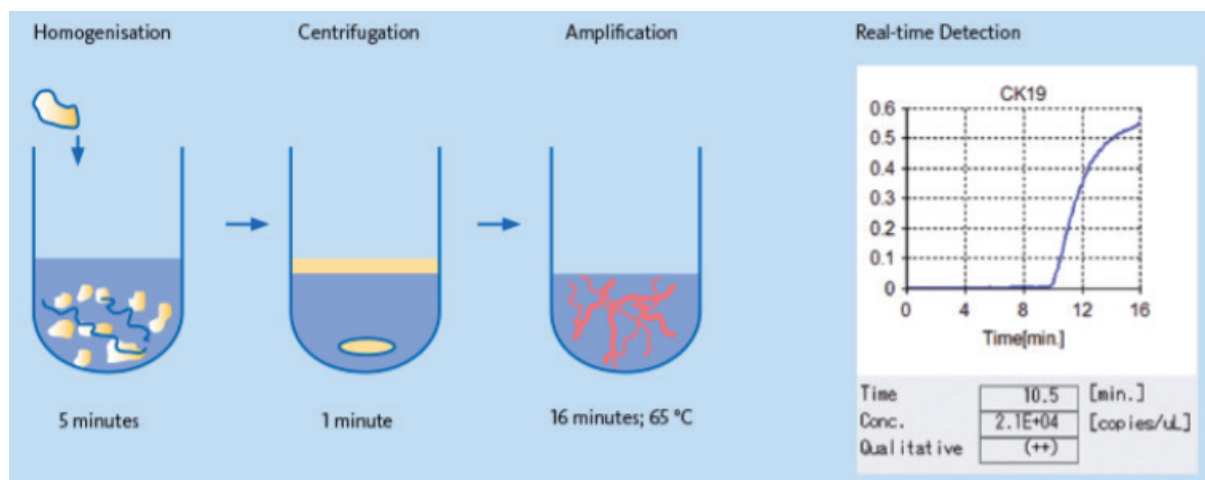


Figura 8. Procedimiento del método OSNA.

Aplicación clínica

OSNA® es un procedimiento estandarizado con alta sensibilidad (82.7-98.2%) y especificidad (94.8-97.7%) que elimina la variabilidad entre observadores y permite el diagnóstico intraoperatorio del GC en su totalidad, evitando la necesidad de linfadenectomías diferidas en un segundo tiempo (98).

OSNA® puede aplicarse igualmente al estudio diferido de la linfadenectomía axilar. Bernet *et al.* compararon el diagnóstico histológico vs OSNA® de 567 ganglios procedentes de linfadenectomía axilar observando que el 47% de las pacientes clasificadas como pN0 en el estudio histológico fueron metastásicas por OSNA®. El 88.6% de los ganglios metastásicos OSNA® no fueron detectados en el estudio convencional y, de ellos, el 35.8% fue macrometastásico (98).

Recientemente, se ha introducido el concepto de "Carga Tumoral Total" (CTT), sólo aplicable al estudio molecular del GC, definido como la suma del número de copias de ARNm-CK19 de cada uno de los GC. Algunos autores, basándose en el estudio molecular del GC, relacionan la CTT con el número de ganglios metastásicos de la linfadenectomía axilar y concluyen que la CTT es el mejor predictor independiente de metástasis en los ganglios no-centinela de la LA (99, 100). La variable CTT constituye una herramienta de gran impacto clínico al facilitar la toma de decisiones terapéuticas sobre la axila durante el acto quirúrgico y permite definir distintos puntos de corte, en función de la sensibilidad y especificidad deseadas, tanto para la afectación (metástasis sí/no) de ganglios no-centinela como

para la predicción del número de ganglios axilares no-centinela metastatizados. La CTT, además, mejora el VPP de los nomogramas clínicos conocidos (101). Peg *et al* recomiendan un punto de corte de 15.000 copias para la indicación de la linfadenectomía axilar (100).

Desde el punto de vista quirúrgico, la aplicación diagnóstica de la CTT conlleva importantes cambios en la decisión terapéutica sobre la axila, tanto en relación a los criterios de St. Gallen como los del ensayo Z0011(83). En el ámbito del oncólogo radioterápico, la CTT, por su valor predictivo del número de ganglios axilares no centinela metastásicos, constituye, en ausencia del estudio patológico de la linfadenectomía completa, el mejor criterio para individualizar el tratamiento radio-terápico, al depender éste del número de ganglios afectos (101). En este contexto, la CTT constituye la única variable capaz de dar información acerca del estado de los ganglios axilares no-centinela. El ensayo OPTIMAL, promovido por el grupo GICOR y actualmente en curso, tiene como objetivo primario demostrar la no inferioridad de la irradiación incidental de los nódulos axilares, comparada con la intencional, en términos de supervivencia libre de enfermedad a 5 años (SLE) de pacientes con cáncer de mama temprano con afectación limitada del ganglio centinela, evaluada con OSNA® (250 a 15.000 copias/uL), tratada con cirugía conservadora de la mama sin linfadenectomía axilar.

Algunos autores han especulado con la posibilidad de que los carcinomas de mama CK19 negativos pudieran ser causa de falsos negativos en el protocolo OSNA (139). Aunque publicaciones recientes parecen indicar que, a pesar de la pérdida en la expresión de la proteína, se conserva la expresión de ARNm-CK19 (102, 103), el documento de Consenso 2013 para GC recomienda la evaluación inmunohistoquímica de la proteína en la biopsia de aguja gruesa (BAG) y excluir del protocolo OSNA® los tumores con expresión de CK19 en menos del 30% de las células tumorales.

Las inclusiones epiteliales benignas o el desplazamiento de células al GC desde el tumor primario, especialmente en los carcinomas papilares, pueden ser causas de falsos positivos OSNA®, aunque su escasa incidencia no constituye un problema real en la práctica clínica (104).

OSNA® presenta, frente al estudio histológico, las siguientes ventajas:

- Permite el estudio del GC en su totalidad sin pérdida de tejido y en tiempo asumible intraoperatoriamente.

- Cuantificación precisa y reproducible del volumen de la metástasis.
- Estandarización. Dado que el sistema de clasificación del TNM se basa exclusivamente en criterios histológicos, no aplicables al estudio molecular, el grupo de expertos para GC recomienda la siguiente nomenclatura para el diagnóstico de metástasis, protocolo OSNA® :

- Macrometástasis: pN1 (OSNA®).
- Micrometástasis: pN1mic (OSNA®).
- Células tumorales aisladas: pN0 (mol+, OSNA®).

1.8. TRATAMIENTO

1.8.1. Cirugía

La cirugía, como base del tratamiento del cáncer de mama, se ha visto sometida a múltiples cambios, influenciada por las distintas corrientes y teorías formuladas a lo largo de los años. Desde que Moore describiera por primera vez la técnica reglada de la mastectomía en el siglo XIX, han sido muchos los cirujanos que han introducido modificaciones encaminadas a establecer los principios fundamentales de la técnica quirúrgica. Las mejoras en los métodos diagnósticos facilitan una detección más precoz del cáncer, lo que permite un manejo cada vez menos agresivo de esta patología, con una tasa de supervivencia comparable a la obtenida con técnicas más radicales. En nuestros días, la cirugía del cáncer de mama ha evolucionado de manera que posibilita la individualización de cada caso, evitando resecciones excesivas a veces innecesarias, con un abordaje mucho más oncológico.

1.8.1.1. Cirugía conservadora

Tiene como objetivo el control local y regional de la enfermedad, conservando la mama de manera estéticamente aceptable y con resultados equiparables a la mastectomía, siempre que se cumplan las indicaciones precisas para la realización de esta técnica (105) (Veronesi *et al.* 2002). Estas son: deseo explícito de la paciente, tumor palpable o radiológicamente localizable (T0, T1, T2), disponer de un equipo quirúrgico y oncológico expertos y posibilidad de administrar radioterapia adyuvante.

Estaría contraindicada su realización en caso de lesiones multicéntricas o multifocales, cuando el

tumor se asocie a lesiones de alto riesgo o ante la existencia de cancerofobia por parte de la paciente.

La técnica quirúrgica comienza localizando el núcleo tumoral. Las incisiones se harán siguiendo las líneas de Langhans de la piel. Se extirpa el tumor con unos márgenes de 1-2 cm de tejido sano, que han de marcarse y deberán ser considerados como macroscópicamente libres de enfermedad. En caso contrario, se procederá a la reescisión del tejido. Por lo general, se exige que la exéresis del tumor y de los márgenes no sea mayor de una quinta parte del volumen de la mama. Un tamaño superior no sería oncológica ni estéticamente aceptable, alejándose de los objetivos del procedimiento y haciendo necesaria la utilización de otro tipo de intervención.

1.8.1.2. Mastectomía

Dentro de esta técnica deben considerarse distintas formas, de mayor o menor agresividad, tal y como se resume en la tabla I.6.

De todos los tipos de mastectomía descritos, algunos como la mastectomía radical ampliada, la superradical o la técnica de Prudente, han quedado prácticamente en desuso en la actualidad. De entre las más utilizadas, destacamos:

-Mastectomía radical de Halsted: ha sido el tratamiento quirúrgico estándar del cáncer de mama hasta hace 25 años. Tiene indicación en tumores con afectación locorregional avanzada, invasión del pectoral mayor, tumores localmente avanzados que no responden a quimioterapia o cuando existe clara afectación de los ganglios interpectores de Rotter.

-Mastectomía radical modificada. Constituye la técnica más utilizada en nuestros días. Su realización está indicada en las siguientes situaciones: tumores de >3 cm, tumores multifocales y multicéntricos, estadios I, II y III como parte de un tratamiento multimodal, algunos sarcomas sin invasión del pectoral, cáncer de mama durante el embarazo y en caso de recidiva tras cirugía conservadora.

-Mastectomía simple: suele tener una finalidad paliativa. Además se realiza en caso de lesiones multicéntricas de carcinoma intraductal, tumor Phyllodes y sarcomas invasivos, lesiones de mama poco frecuentes (melanoma, linfoma, actinomicosis...) y como profilaxis en pacientes de alto riesgo.

-Mastectomía subcutánea. Tiene dos indicaciones fundamentales: mujeres de alto riesgo de de-

sarrollar cáncer de mama y en presencia de patología mamaria benigna extensa.

1.8.1.3. Linfadenectomía axilar

El objetivo principal de la linfadenectomía axilar es aportar información pronóstica de la enfermedad así como servir de guía para optimizar la indicación de posibles tratamientos adyuvantes.

Su valor terapéutico se centra en el control regional del proceso en las pacientes con afectación ganglionar, sin que se hayan demostrado efectos sobre la supervivencia global (106) (Fisher *et al.* 2002).

El desarrollo de procedimientos menos invasivos, como la BSGC, aportan menor morbilidad y han ido desplazando de forma progresiva la realización de la linfadenectomía. El estándar consiste en mantener la precisión en la estadificación de la axila sin detrimento en el control regional de la enfermedad y en la supervivencia (107) (Veronesi *et al.* 2003).

La principal indicación para la realización de la linfadenectomía axilar se da fundamentalmente en aquellas pacientes con adenopatías axilares sospechosas de infiltración neoplásica, ya sea como hallazgo clínico, durante evaluación ecográfica o ante una citología ganglionar positiva.

Este procedimiento debe garantizar un mínimo de diez ganglios para el estudio histológico, comprender los niveles I y II de Berg, así como preservar el músculo pectoral menor y los nervios torácico largo y el del dorsal ancho. La disección del nivel III se realiza cuando existe clara afectación de los otros dos niveles. Si existe baja probabilidad de afectación axilar deberá valorarse la biopsia selectiva del ganglio centinela y, sólo si esta no es posible, practicar una linfadenectomía de los niveles I y II.

1.8.2. Tratamiento hormonal

La hormonoterapia ha sido el primer tratamiento dirigido contra una diana molecular concreta: el receptor de estrógeno (RE). Su valor como parámetro de selección para la administración del tratamiento ha sido corroborado en infinidad de estudios que demuestran la ausencia de respuesta de esta terapia en los tumores con receptores negativos, y una relación directa entre el grado de respuesta y la intensidad en la positividad de los mismos (108) (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Cancer Group 2005).

Aproximadamente tres cuartas partes de las pacientes con cáncer de mama presentan receptores hormonales positivos. De ahí la importancia de este tratamiento, que sigue siendo una de las bases fundamentales de la terapia adyuvante, mejorando tanto la supervivencia global como la supervivencia libre de enfermedad en todos los subgrupos de pacientes (109) (Goss 2008).

Existen distintos grupos de fármacos con diferentes mecanismos de acción pero con un objetivo común: frenar la producción hormonal que estimula el crecimiento de las células tumorales. De entre todos ellos, el tamoxifeno, un modulador selectivo del RE, ha sido durante mucho tiempo el tratamiento de elección. Su empleo durante 5 años produce un 30-40% de reducción del riesgo de recidiva locorregional a los 10 años y una disminución de la mortalidad en torno al 25% (110)(Cheung 2007).

En la actualidad, agentes como los inhibidores selectivos de la aromatasa o los antagonistas del RE (fulvestrán) están demostrando su efectividad en determinados grupos de pacientes con resultados más que prometedores. El futuro pasa por el desarrollo y descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas que permitan, de nuevo, una evolución en el control de la enfermedad.

1.8.3. Quimioterapia, tratamientos biológicos y subgrupos moleculares

La quimioterapia tiene como objetivo la erradicación de la enfermedad micrometastásica que potencialmente puede estar presente en todas las pacientes con cáncer infiltrante a pesar de haber recibido un excelente tratamiento local, con el objetivo de reducir la recurrencia local y a distancia y aumentar la supervivencia.

Con respecto a las indicaciones de quimioterapia adyuvante, tradicionalmente el estatus ganglionar ha constituido el factor pronóstico más importante, permitiendo definir dos grandes grupos de pacientes, aquellas con y sin afectación axilar. En el primer caso siempre existía indicación de quimioterapia (QT), mientras que en el caso de las pacientes sin afectación axilar, ésta dependía de la presencia o no de factores de riesgo (FR). Se consideran FR según la conferencia de St. Gallen 2001, la edad < 35 años, tamaño tumoral > 2 cm, grado histológico 2-3, receptores hormonales (RH) negativos y la presencia de invasión vascular o linfática.

Actualmente sin embargo, como ya se ha comentado, en base a los datos de múltiples estudios biológicos molecular y perfiles genómicos, se sabe que esta clasificación basada en afectación axilar engloba en un mismo grupo a pacientes con características biológicas y pronósticas diversas. En el año 2000 se publicó en Nature el trabajo de Perou *et al* (111), en el que se describió que el cáncer de mama es en realidad una entidad heterogénea, con cuatro grandes subtipos moleculares con comportamiento clínico diferente: Luminal A, Luminal B, HER2 positivo y Basal. Sin embargo, el elevado coste y efectividad técnica de los arrays de secuenciación han propiciado la utilización de una clasificación más sencilla propuesta por Cheang *et al* (112) basada en los datos inmunohistoquímica de expresión de receptores de estrógenos (RE) y progesterona (RPg), HER2 y en el índice de proliferación celular ki67. Sus características quedan reflejadas en la **tabla 3**.

LUMINAL A	RE y/o RP positivos, HER2 negativo, Ki67 \leq 14%
LUMINAL B-HER2 NEGATIVO	RE y/o RP positivo, HER2 negativo, ki67>14%
LUMINAL B-HER2 POSITIVO	RE y/o RP positivo, HER2 positivo, cualquier ki67
HER2-NO LUMINAL	HER2 positivo, RE Y RP negativos
TRIPLE NEGATIVO	HER2, RE y RP negativos

Tabla 3. Subtipos moleculares en el carcinoma de mama. Perou *et al.* (83).

Los tumores luminales A, son los de mejor pronóstico, Ki67 bajo y una intensa expresión de RH. Constituye el grupo menos quimiosensible. Los tumores Luminales B presentan menor expresión de RH, y con un Ki67 superior. Son tumores más agresivos, con peor pronóstico y mayor quimiosensibilidad que los Luminales A. Los tumores HER2 biológicamente son tumores de mayor agresividad y juntos con los triple negativos constituyen el subgrupo de peor pronóstico, si bien la incorporación del trastuzumab en el contexto de la adyuvancia mejoró significativamente el pronóstico de los mismos. Los tumores triple negativos son agresivos, más quimiosensibles y de mal pronóstico.

Actualmente las guías de US National Comprehensive Cancer Network (NCCN), las recomendaciones de St. Gallen de 2015 (113) y las guías ESMO (114) se basan en la clasificación según subtipos biológicos. Según estas guías, la administración de quimioterapia se indica ante la presencia de un grado histológico elevado, Ki67 elevado y perfil triple negativo. No se considera que la afectación axilar

justifique “per se” la indicación de QT. Según estas recomendaciones, el tratamiento de los diferentes subtipos sería descrito en el capítulo resumen del Consenso de St. Gallen 2015. **Tabla 4.**

LUMINAL A	HT +/- QT según factores de riesgo
LUMINAL B-HER2 NEGATIVO	HT +/- QT según factores de riesgo
LUMINAL 2-HER2 POSITIVO	QT + trastuzumab + HT
HER2	QT + trastuzumab
TRIPLE NEGATIVO	QT

Tabla 4. Recomendaciones generales de tratamiento sistémico según el subgrupo molecular.

Actualmente existen varias firmas genéticas para evaluar el pronóstico y recomendaciones de tratamiento según éste, de las pacientes con cáncer de mama, definido según los subtipos luminales.

En el tratamiento adyuvante los esquemas con antraciclinas han demostrado un beneficio en cuanto a supervivencia (115). Los esquemas con antraciclinas y taxanos han sido tradicionalmente utilizados en la adyuvancia con afectación axilar. Su incorporación en el tratamiento de pacientes sin afectación ganglionar pero con FR se ha realizado a raíz de datos publicados por los estudios TARGET O GEICAM 9805 (116), que evalúa el papel de TAC (docetaxel/adriamicina/ciclofosfamida) vs FAC (5-FU, adriamicina, ciclofosfamida), en pacientes sin afectación axilar y con FR, demostrando diferencias estadísticamente significativas en supervivencia libre de enfermedad a favor de TAC. En ASCO 2012 se presentaron los resultados del estudio español GEICAM 2002-03 (117), que confirma el beneficio de la administración de taxanos en este subgrupo de pacientes, que se confirmó posteriormente con la publicación en 2011 de un metanálisis realizado por Ginés *et al* (118) en el que se evaluó el papel de los taxanos en más de 30.000 pacientes de 17 estudios, observándose una reducción estadísticamente significativa del 18% en el riesgo de recaída y del 17% en el riesgo de muerte al añadir taxanos al tratamiento con antraciclinas.

La administración de antraciclinas y taxanos puede ser secuencial, con esquemas como ACx4 seguido de docetaxel trisemanal x 4 o paclitaxelx12, o bien concomitante, con esquema TACx6.

Durante los últimos años los esquemas con antraciclinas han sido cuestionados. Diversos estudios han evaluado el uso de esquemas de QT sin antraciclinas. Entre ellos del estudio BCIRG 006 (119), en el que el esquema con docetaxel, carboplatino y trastuzumab (TCH) se compara frente a AC seguido de

docetaxel y trastuzumab, con resultados similares en cuanto a eficacia, aunque con menor incidencia de eventos cardíacos. El estudio de US Oncology 9735(120), que compara ACx4 ciclos frente a TC x 4 ciclos (docetaxel/ciclofosfamida) en pacientes con estadios I-III, demuestra diferencias estadísticamente significativas en supervivencia libre de progresión a favor de TC si bien en supervivencia global estas diferencias no alcanzan la significación estadística. En la actualidad sin embargo, las antraciclinas siguen jugando un papel importante en el tratamiento adyuvante de las pacientes con cáncer de mama.

Con respecto a los tratamientos biológicos, el trastuzumab (TCH) es el fármaco que más importancia adquiere en los tratamientos de pacientes con cáncer de mama. El receptor HER2 se encuentra amplificado en el 25% de las pacientes con cáncer de mama, confiriendo un aumento del riesgo de metástasis y una reducción del tiempo a la progresión y de la supervivencia global. Los anticuerpos monoclonales anti-HER2 han sido la primera estrategia terapéutica dirigida utilizada en el tratamiento del cáncer HER2 positivo. El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que reconoce el dominio extracelular del receptor y posee actividad antitumoral. Existen cuatro ensayos fase III que evalúan la incorporación de trastuzumab adyuvante en pacientes HER2 positivo, demostrando diferencias significativas en términos de SLE y SG a favor de los esquemas con TCH. (121).

Otros fármacos dentro del grupo de terapia biológica que se encuentran actualmente en estudio en el cáncer mamario son el lapatinib, el pertuzumab, el trastuzumab emtansina o el bevacizumab.

1.8.3.a. Tratamiento sistémico primario

Una vez establecida la necesidad de combinación de tratamientos, uno de los aspectos aún por resolver es la secuencia idónea de los mismos y, con ello, la certeza de si es mejor comenzar por un tratamiento local primario y seguirlo del sistémico o, más bien el contrario, iniciar el tratamiento por la terapia sistémica y proceder después o intercalar, la cirugía y radioterapia.

Por defecto, en el desarrollo histórico del cáncer de mama, se parte del paradigma de que, siempre que sea posible la exéresis tumoral, esta es el tratamiento inicial de elección. Partiendo de este paradigma la indicación del tratamiento sistémico primario (TSP) en tumores sin evidencia de diseminación metastásica se ha ido desarrollando en tres fases cronológicas:

- inicialmente solamente estaba indicado en aquellos casos en los que no era posible la realización de una intervención quirúrgica o tenía tasas de recaídas inmediatas muy elevadas, como el carcinoma inflamatorio, con afectación cutánea o extensa afectación muscular;
- una vez establecido el tratamiento conservador como tratamiento estándar siempre que sea posible, se reconoció la utilidad del TSP para aumentar las tasas de cirugías conservadoras en los casos de tamaños tumor/mama que dificultaran la conservación de inicio;
- establecidas las dos indicaciones anteriores, se cuestiona el papel del TSP en la era de la personalización del tratamiento oncológico. En esta personalización se tienen actualmente en cuenta aquellos subtipos moleculares con mejor respuesta a la quimioterapia, como son los triples negativos y, según la evidencia creciente, el grupo de los Her2. Siempre se recomendará decidir el TSP dentro del entorno de un comité de tumores.

1.8.4. Radioterapia

La radioterapia es un pilar básico en el tratamiento del cáncer de mama. Presenta indicación en todas las fases de la enfermedad. Su uso más extendido es como adyuvante a la cirugía, con lo que consigue reducir la recidiva locorregional en dos tercios de las pacientes, lo cual se asocia a una mejora de la supervivencia (122).

El cáncer de mama es la principal indicación de irradiación de todo el mundo (123). En los estudios GEICAM "El Álamo" I y II con 4532 pacientes (1990-1993) y 10.322 mujeres (1994-1997), destaca el aumento de la indicación de radioterapia en estas pacientes. En España la irradiación del cáncer de mama ha pasado del 45% en el año 1990 al 59% en el año 2000, siendo estas cifras similares a las publicadas internacionalmente (124). Actualmente el cáncer de mama supone, aproximadamente, el 30% de la carga de un servicio de Oncología Radioterápica (125).

La integración de la radioterapia en la secuencia del tratamiento multidisciplinar ha experimentado ciertos cambios con la incorporación de agentes quimioterápicos como las antraciclinas y los taxanos. Inicialmente la irradiación se administraba tras la cirugía, pero la incorporación de estos esquemas de QT más agresiva han obligado a retrasar la irradiación al final de la misma.

Cuando no existe indicación de quimioterapia adyuvante a cirugía, la radioterapia debe iniciarse en los dos meses siguientes a la misma y si hay indicación de quimioterapia la irradiación deberá administrarse en los seis meses siguientes a la cirugía, y antes de un mes tras el último ciclo de quimioterapia. La aparición de nuevos esquemas de hipofraccionamiento y de la técnica de irradiación parcial acelerada ha conducido a nuevas secuencias de tratamiento en pacientes seleccionadas con la vuelta al esquema inicial de cirugía, radioterapia y tratamiento sistémico.

La irradiación de las cadenas ganglionares y en especial de la cadena mamaria interna, o la irradiación de pacientes con menos de 4 ganglios axilares positivos siguen siendo motivo de controversia, especialmente desde la aparición de publicaciones que cuestionan la necesidad de linfadenectomía en ciertos casos de afectación axilar del ganglio centinela. (126) Sin embargo, los resultados del EBCTCG (127), del MA20 (128) y de la EORTC (129), sugieren que se debe ser más agresivos y tratar a todas las pacientes con ganglios afectados, independientemente del número de ellos.

Las recomendaciones actuales requieren la delimitación de volúmenes mediante imágenes de tomografía computerizada, planificación dosimétrica en tres dimensiones, tratamiento con acelerador lineal y verificación de las puertas de entrada de forma electrónica, que es la técnica más usada en España (130). El futuro va encaminado a utilizar esquemas de tratamiento más cortos, con mejores sistemas de inmovilización y de verificación y probablemente al uso de dosis únicas ablativas.

Indicaciones y esquemas de radioterapia

Irradiación de la glándula mamaria

Se indica tras cirugía conservadora, tanto en carcinomas infiltrantes como en intraductales.(131) También puede estar indicado en tumores localmente avanzados que, tras quimioterapia neoadyuvante, no cumplan criterios de resección quirúrgica. El volumen a irradiar abarcará toda la mama con un margen de seguridad de 1-2 cm, que incluirá siempre la cicatriz de tumorectomía. La piel y la pared torácica no serán consideradas como volumen en los estadios precoces, mientras que deberán incluirse en los estadios avanzados. Actualmente este volumen se irradia mediante campos tangenciales segmentados, evitando al máximo el pulmón, con filtros compensadores en cuña o técnicas

de modulación de intensidad del haz para homogeneizar la dosis. Los fotones a utilizar deberán tener una energía entre los 4 y 6 MV, en función del tamaño de la mama y de la disponibilidades. La dosis total a administrar variará entre 45-50 Gy, a una dosis de 1,8-2 Gy al día. Este esquema clásico ha sido comparado con técnicas de hipofraccionamiento (40 Gy en 15 fracciones) (132), demostrándose una equivalencia en control local, supervivencia y resultados estéticos, entre ambas técnicas, con una reducción del tiempo total de tratamiento a favor del esquema hipofraccionado, lo que está contribuyendo, por su mayor comodidad, a que estos esquemas se impongan a los clásicos. También desde hace varios años se están aplicando programas de hipofraccionamiento semanal en pacientes ancianas o con comorbilidades graves. Se administran 5-6 sesiones de 5-7 Gy una vez a la semana. Estos esquemas consiguen un buen control local aunque a costa de un peor resultado estético (133).

Irradiación del lecho tumoral

Su sobreimpresión está indicada en todas las pacientes menores de 70 años tras la irradiación de la mama, según los resultados a 10 años del estudio de la EORTC publicado en 2007(134) con más de 5.000 pacientes, confirmado a los veinte años de seguimiento (135). En este estudio, la sobreimpresión del lecho tumoral con 16 Gy produjo una reducción del porcentaje de recidivas locales en todos los grupos de edad, con mayor beneficio para las pacientes menores de 40 años, en quienes este tipo de recidiva se redujo a los 20 años del 36% al 24,4%, y del 19,4% al 13,5% en las pacientes de 41 a 50 años. Aun así, a largo plazo las cifras de recaída siguen siendo elevadas por lo que debe interpretarse algún procedimiento para aumentar la dosis local, como la braquiterapia intersticial con alta tasa de dosis (136) o el boost concomitante (137). En las pacientes mayores de 50 años, dado su menor riesgo de recidiva se puede valorar la indicación de sobreimpresión en función de factores de riesgo como: presencia de carcinoma intraductal, márgenes quirúrgicos insuficientes o afectos, grado tumoral, presencia de receptores hormonales y la afectación linfovascular, entre otros. El volumen a tratar se definirá con ayuda de exploraciones de diagnóstico por la imagen como mamografía, TC, resonancia magnética, ecografía, o por las marcas radioopacas que pudieran dejar los cirujanos. Esta sobreimpresión del lecho tumoral o boost, puede realizarse mediante braquiterapia, fotones o radioterapia intraoperatoria.

Las dosis total a administrar estará en función de la presencia o no de los factores de riesgo locales mencionados con anterioridad y oscilará entre 10 y 25 Gy, a una dosis día de 1,8 Gy-2Gy, aunque también puede utilizarse el hipofraccionamiento. No hay acuerdo en la dosis total necesaria a administrar ante la presencia de un borde próximo a menos de 2 mm o positivo, pero el riesgo de recaída es el doble con bordes afectos, por lo que se debe utilizar un boost para dar una dosis superior (138).

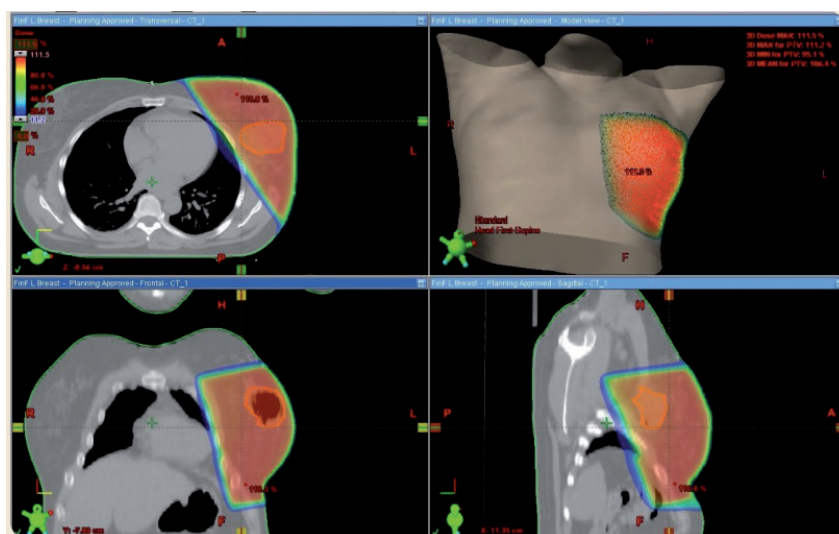


Figura 9. Planificación de radioterapia de una glándula mamaria izquierda y del lecho quirúrgico.

Irradiación de la pared torácica

Está indicada en pacientes tras cirugía radical con lesiones localmente avanzadas (T3 o T4) y/o cuando existe afectación ganglionar (139), debe valorarse su irradiación en las lesiones multifocales. El volumen a tratar es la pared torácica donde asentaba la mama. Se debe incluir toda la cicatriz de la mastectomía. La dosis total a administrar será del orden de 45-50 Gy con un fraccionamiento de 1,8-2 Gy al día.

Irradiación parcial de la mama

Los buenos resultados del tratamiento conservador (140) están conduciendo a nuevos intentos de descenso en la agresividad terapéutica. Así, diversos ensayos clínicos plantean la irradiación parcial acelerada (141) de la mama como una alternativa en pacientes de bajo riesgo de recaída local. Mediante esta técnica se consigue administrar una dosis suficiente al lecho tumoral en una única sesión

intraoperatoria (142) o en varias sesiones administradas en una semana, a través de braquiterapia intersticial o radioterapia externa conformada, sin incluir toda la mama como es lo habitual.

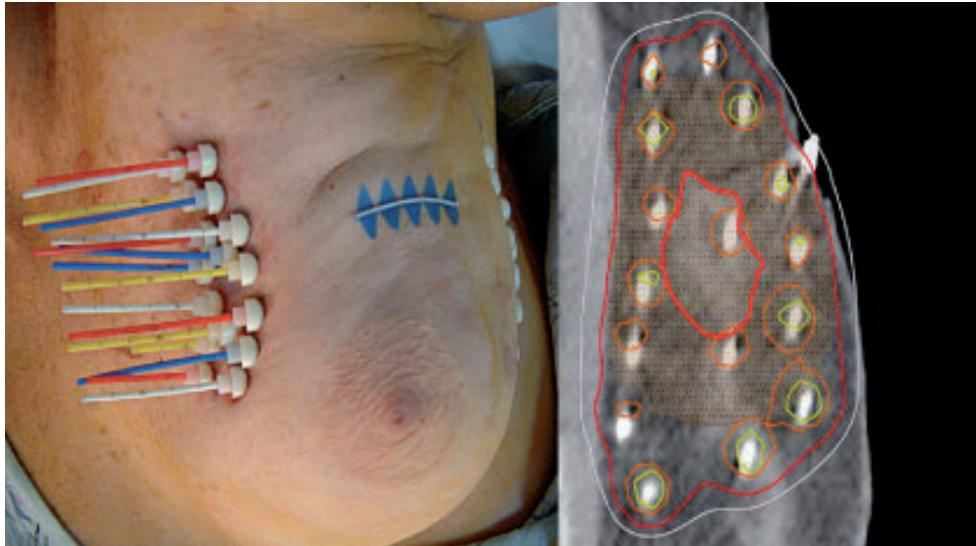


Figura 10. Implante de braquiterapia multicatéter y planificación dosimétrica para una irradiación parcial acelerada de la mama.

1.9. PLANIFICACIÓN E IMPLICACIONES TÉCNICAS DEL TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

En sentido general, la planificación del tratamiento radioterápico se refiere a todos los procesos que intervienen en la determinación del procedimiento con el que debe ser tratado el paciente.

Sin embargo, en la práctica, la planificación de un tratamiento se considera a menudo únicamente como el proceso de introducción en un sistema de cálculo (ordenador) de los datos del paciente y de los campos de irradiación, junto con el consiguiente proceso de cálculo de la distribución de dosis que se obtendría si se irradiase con dicha configuración de haces y el posterior proceso de optimización.

De acuerdo a una definición más amplia de lo que supone la planificación y el cálculo del tratamiento radioterápico, se considera que en ésta se incluyen los siguientes procesos: la adquisición de datos anatómicos y su uso para determinar los volúmenes de interés en la anatomía del paciente, la disposición de los haces y el cálculo y optimización de las distribuciones de dosis, la verificación de los datos dosimétricos y del posicionamiento diario así como de la reproducibilidad del tratamiento

y las incertidumbres en la realización del mismo

Estas dos concepciones de lo que se entiende por planificación del tratamiento, se corresponden a dos diferentes filosofías de práctica clínica:

- A menudo se emplea el sistema de planificación para calcular las distribuciones de dosis, previa introducción de una configuración de haces predeterminedada por el oncólogo radioterápico, con el único propósito de visualizar las curvas de isodosis y documentar el plan de tratamiento. Este modo de proceder está asociado al uso simplista de sistemas de planificación desde un punto de vista de “planificación convencional” o radioterapia en 2 dimensiones.

- Debe entenderse que se hace una verdadera planificación del tratamiento, en sentido estricto, cuando el sistema de planificación y cálculo es usado para probar diferentes configuraciones de haz, de modo que sea posible barajar varias opciones de tratamiento, optimizarlas y representarlas para su selección por el radioterapeuta.

1.9.1. Radioterapia conformada y planificación

El tratamiento del cáncer con fuentes de radiación externa ha evolucionado desde la irradiación general de toda la región del tumor, hacia la conformación del haz de radiación adaptándolo a la forma del tumor, técnica conocida como Radioterapia Conformada (“Conformal Radiotherapy”; CRT). El objetivo es conseguir distribuciones de dosis elevadas mediante superposición de campos de dosis uniformes localizados sobre el volumen tumoral, al tiempo que se trata de evitar en la medida de lo posible el radiar tejido sano, manteniendo un nivel de complicación aceptable en los órganos de riesgo adyacentes, aumentando las probabilidades de erradicación del tumor, frente a su simple regresión temporal.

Tradicionalmente, en radioterapia conformada se ha venido irradiando el volumen tumoral objeto de tratamiento o “volumen blanco” del tumor mediante múltiples direcciones de incidencia del haz, ponderando los distintos campos de irradiación asociados, empleando diferentes cuñas y compensadores de haz, y conformando el haz para proteger los órganos de riesgo mediante bloques colimadores, pero su uso rutinario resulta lento y costoso.

Por otro lado, resultaba prácticamente imposible definir de forma precisa los contornos para la conformación del haz de radiación y su adaptación a la forma del tumor, hasta la introducción de técnicas de obtención de imágenes digitales (TAC, RMN, SPECT, PET, etc.) que permitieron el empleo de potentes ordenadores con herramientas de representación y cálculo específicas.

El impacto de la introducción de las imágenes de TAC en la localización tumoral ha sido ampliamente documentado (143, 144).

La utilización completa de la información diagnóstica tridimensional de las imágenes digitales en el proceso de planificación no ha sido posible hasta el desarrollo de sofisticadas herramientas de visualización de imágenes tridimensionales y de algoritmos de cálculo de dosis en 3D (145).

El desarrollo de estos sistemas de planificación y cálculo del tratamiento basado en imágenes tridimensionales y la introducción de nuevas técnicas de generación de radiación como los aceleradores lineales, ha estimulado la puesta en práctica de nuevas técnicas de radioterapia de haces externos, que permiten definir con mayor precisión la región de alta dosis de manera que se adapte mejor al volumen blanco, reduciendo por tanto el volumen de tejido sano que recibe una elevada dosis de radiación.

Esta modalidad se denomina Radioterapia Conformada 3D (3D-Conformal Radiation Therapy, 3D-CRT), frente a la Radioterapia Conformada "convencional" que se basa en técnicas bidimensionales (radioterapia 2D) tanto en la planificación como en la administración del tratamiento a la hora de ajustar el tamaño y forma de las distribuciones de dosis impartidas al volumen tumoral.

Actualmente, la forma más avanzada de radioterapia conformada 3D permite administrar distribuciones de dosis no uniformes, empleando haces de radiación de intensidad no constante, o que además, incluyan un arco de irradiación continua con tasas de dosis no constantes, como son la IMRT ("Intensity Modulated Radiation Therapy") y el VMAT (Intensidad modulada en arco volumétrico), técnicas que ya están siendo estudiadas en el cáncer de mama (146, 147, 148, 149), con especial interés para los casos de mamas izquierdas por su proximidad al corazón y el tratamiento de la cadena mamaria interna (150), aunque hoy por hoy no son técnicas muy instauradas para esta patología en nuestro medio.

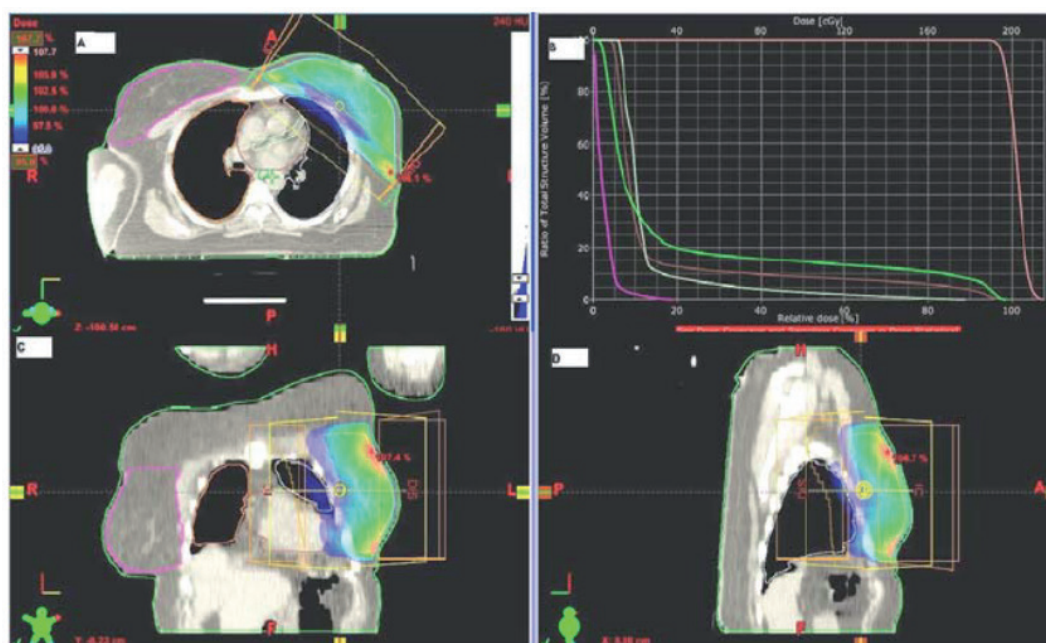


Figura 11. Histograma dosis volumen y planificación de RDT3D de una mama izquierda.

1.9.2. Descripción de la tecnología en radioterapia en 2D y 3D

1.9.2.a. Cadena de procedimiento en radioterapia

A continuación se describen de forma resumida las diferentes etapas del procedimiento radioterápico, de acuerdo a la descripción realizada por la comisión ICRU (International Comisión on Radiation Units and Measurements), recogida en el documento ICRU report nº 50 (151).

I. Localización

En esta etapa inicial, el médico especialista en Oncología Radioterápica, ayudado por personal técnico determina la zona anatómica a tratar y la posición de tratamiento, estableciendo, si fuese el caso, el uso de los dispositivos de inmovilización necesarios para cada situación particular. Estos pueden consistir en máscaras termoplásticas, colchones de vacío, retractores de hombros, dispositivos “belly-board”, etc.

Para delimitar con cierto grado de aproximación la extensión de la zona anatómica a tratar, o incluso condicionar la posición del tratamiento (y por tanto la inmovilización), haciendo uso de contrastes o marcadores radio-opacos, en algunos casos es conveniente disponer de un sistema que permita la

simulación del tratamiento con un haz de rayos X (simulador convencional). Este equipo, que dispone de una mesa de iguales características que la mesa de tratamiento (tanto en dimensiones como en posibilidad de giros, desplazamientos, inserciones, sujeción de dispositivos de inmovilización, etc.), permite la realización tanto de escopia como de placas convencionales con un haz de rayos X. Por otro lado estos equipos, al reproducir las condiciones geométricas de las unidades de tratamiento, posibilitan el análisis de posibles colisiones, giros, etc. Normalmente las salas donde se ubican disponen además de elementos auxiliares para el posicionamiento, usualmente sistemas láser, de iguales características a los utilizados en las salas de tratamiento.

En lo que respecta al establecimiento de la posición y la elaboración de los elementos de inmovilización, de no disponer de un simulador convencional, esta etapa podría realizarse en una simple mesa plana. Puede recurrirse a un equipo de radiodiagnóstico convencional, que permita localizar alguna estructura interna, visualizar algún marcador, comprobar el alineamiento, etc. Como resultado de esta etapa se tendrá determinada la posición del tratamiento, los dispositivos de inmovilización y las referencias externas para dicho posicionamiento. Además se puede emplear una placa radiológica de localización, sobre la que el radioterapeuta establezca la región de la que hay que obtener datos anatómicos en la etapa posterior.

II. Adquisición de datos anatómicos

Con el paciente en la posición de tratamiento antes determinada, los correspondientes sistemas de inmovilización, las marcas de referencia y las placas de localización, se procede a la adquisición de los datos anatómicos.

En la mayoría de los casos esta adquisición se realiza mediante TAC. Este debe estar adaptado a las características específicas de la radioterapia, disponiendo pues de una mesa plana, al igual que la mesa de las unidades de tratamiento, y sistemas de posicionamiento externos (por ejemplo, punteros láser de infrarrojo), similares también a los existentes en las unidades de tratamiento y simuladores, los cuales ayudarán a reproducir la posición fijada para cada paciente. Estos equipos adaptados pueden estar localizados en la propia unidad de radioterapia o en la unidad de radiodiagnóstico. En su realización suelen participar tanto técnicos de radiodiagnóstico como técnicos de radioterapia.

El TAC permite obtener información anatómica del paciente, proporcionando una medida precisa del contorno externo y de los contornos internos, fundamentales ambos para una correcta planificación y cálculo del tratamiento, ya que ambos resultan necesarios en el cálculo preciso de la distribución de dosis sobre el paciente, los volúmenes de tratamiento y los órganos de riesgo implicados. Puede haber situaciones en las que los requerimientos de los datos anatómicos no puedan ser satisfechos solamente con imágenes TAC, debiendo recurrirse a otros métodos de obtención de imágenes diagnósticas como pueden ser la RMN, la angiografía, la SPECT o la PET.

III. Delimitación de volúmenes

III.a. Definición de volúmenes ICRU

La Comisión Internacional de Unidades y Medidas de Radiación (ICRU) ha elaborado el informe "Prescripción, Registro y Elaboración de Informes en la Terapia con Haces de Fotones" (ICRU Report 62, Suplemento a ICRU Report 50) que nos aporta una serie de recomendaciones para hablar un lenguaje común a la hora de prescribir, informar y registrar los volúmenes y las dosis empleadas en los tratamientos de radioterapia (151, 152, 153). La aplicación de estas recomendaciones nos permite el correcto intercambio de información entre profesionales y centros. Este informe que vio la luz en 1999, aborda aspectos no tratados en informes previos (ICRU 29, 42 y 50), como el concepto de índice de conformidad, y que pretenden aclarar las nuevas necesidades que se han generado, a merced de los vertiginosos avances tecnológicos de los últimos años, en cuanto a técnicas de irradiación, que incluyen los avances de la terapia conformada 3D que nos ocupa y los sistemas de planificación.

Pretendemos aquí reflejar de forma concisa aquellas definiciones y conceptos, que se plasman en este informe, relativas a volúmenes, márgenes, órganos de riesgo y variaciones e incertidumbre de dosis, y que son los que han sido utilizados en las pacientes de este estudio para su planificación 3D.

Volúmenes

Pueden referirse al tejido en el que se evidencia o se sospecha existencia de tumor (GTV, CTV), a tejido sano u órgano de riesgo (OR) o a volúmenes estrictamente geométricos (volumen tratado, PTV, volumen irradiado, PRV).

GTV (Gross Tumour Volume): Volumen Tumor Macroscópico (rojo oscuro)

“El GTV es la extensión y localización demostrable del crecimiento maligno”.

Podemos distinguir entre:

- *GTV primario: tumor primario.*
- *GTV nodular: adenopatías metastásicas.*

Su delimitación está basada en técnicas de imagen, examen clínico y otros métodos diagnósticos que deben ser especificados por el oncólogo radioterápico. Así mismo deben satisfacer los requerimientos necesarios para clasificar el tumor según los sistemas TNM (UICC,1997) y AJCC (AJCC,1997). El GTV puede incluir parte o totalidad de un órgano, o bien extenderse más allá de sus límites.

CTV (Clinical Target Volume): Volumen Blanco Clínico (rojo claro)

“El CTV es un volumen de tejido que contiene un GTV demostrable o enfermedad maligna subclínica que debe ser eliminada. Este volumen debe ser tratado adecuadamente para alcanzar el objetivo de la terapia radical”.

Podemos distinguir entre:

-CTV adyacente al GTV: Generalmente denominado CTV1 (exista o no el GTV, p. ej. si ha sido eliminado por cirugía).

-CTV distante al GTV: Generalmente denominado CTV2, 3 (p. ej. ganglios linfáticos regionales N0).

La estimación de la probabilidad de existencia, en un volumen, de células tumorales, aun cuando no sean detectables, se basa en la experiencia clínica sobre el riesgo de recidiva si no se trata adecuadamente.

Puede incluir el GTV con un margen y en ocasiones coincidir con él (p. ej. sobreimpresión a la próstata) márgenes al CTV debido a las variaciones en su posición, tamaño y forma, en cada fracción o entre fracciones del tratamiento. Si no se añaden estos márgenes, el CTV puede desplazarse hacia el interior o hacia el exterior del campo terapéutico produciendo una sobredosificación o una subdosificación respectivamente.

Puede existir más de un CTV para los cuales se prescriban diferentes dosis.

PTV (Planning Target Volume): Volumen Blanco de Planificación (azul claro)

“El PTV es un concepto geométrico utilizado en la planificación de un tratamiento, y se define para

seleccionar los tamaños y configuraciones apropiadas de los haces, de modo que se asegure que la dosis prescrita es realmente administrada al CTV”.

Para evitar desviaciones significativas respecto a la prescripción en cualquier parte del CTV, deben añadirse las incertidumbres relativas al punto de referencia y al sistema de coordenadas deben tenerse en cuenta para definir el volumen estático que supone el PTV. Estas variaciones causantes de ciertos grados de incertidumbre técnica que justifican la definición y establecimiento del PTV, se establecen en diferentes categorías intrafracciones (durante el tiempo de administración de irradiación) e interfracciones (entre fracción y fracción de tratamiento), aleatorias o sistemáticas que se describen en la **tabla 5**.

Categoría	VARIACIONES INTRAFRACCIONALES		VARIACIONES INTERFRACCIONALES	
	ALEATORIAS	SISTEMÁTICAS	ALEATORIAS	SISTEMÁTICAS
Variación del CTV en tamaño	Procesos fisiológicos (respiración, peristaltismo)	Procesos fisiológicos (circulación)	Procesos fisiológicos (llenado vesical, gas intestinal)	Reducción del tumor o ingestión Pérdida de peso
Variaciones del CTV respecto a un punto fijo en el paciente	Procesos fisiológicos (respiración, peristaltismo)	Cambio en la posición de tratamiento (prono-supino)	Procesos fisiológicos (llenado de cavidades)	
Variaciones en la posición del paciente respecto a los haces de tratamiento	Movimiento del paciente		Conformación diaria	Errores técnicos

Tabla 5. Variaciones causantes de la incertidumbre técnica.

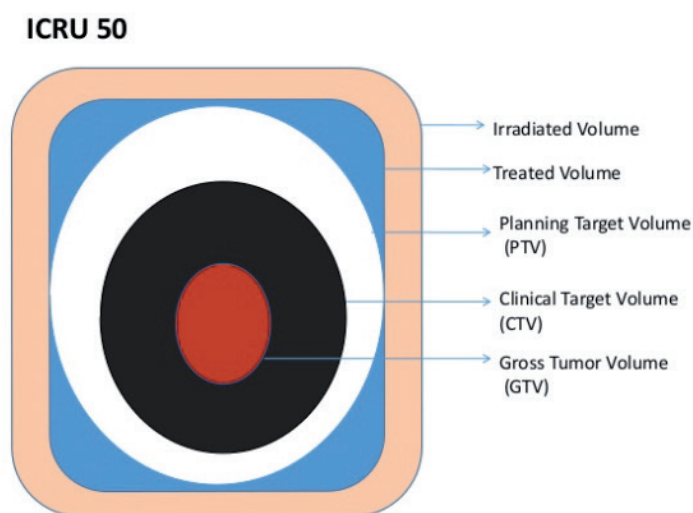


Figura 12. Volúmenes ICRU

Utilizando un equipo denominado Sistema de Planificación y Cálculo (SPC), el médico especialista en oncología radioterápica, manipulando las imágenes de forma adecuada, con la ayuda de técnicos en radioterapia, y con el soporte de reconstrucciones coronales o sagitales, procede a delimitar los volúmenes de interés sobre las imágenes de TAC axiales: el volumen tumoral macroscópico (Gross Tumor Volume, GTV), así como el volumen blanco clínico (Clinical Target Volume, CTV) y el volumen blanco planificado (Planning Target Volume, PTV), obtenido de forma manual o automática a partir del GTV y CTV respectivamente añadiendo los márgenes correspondientes, además de los órganos de riesgo ("Organs At Risk," OARs). En los casos de cáncer de mama, el CTV lo compone la glándula mamaria o la pared torácica, y el lecho tumoral y las cadenas ganglionares axilares, supraclaviculares o mamaria interna en los casos en los que el oncólogo radioterápico lo estime indicado. Con respecto a los OARs en los casos de carcinoma mamario habrá que tener en cuenta pulmones, corazón, cabeza humeral y el esófago en algunos casos de campos supraclaviculares.

Una vez delimitados los volúmenes de interés se debe proceder a la realización de la prescripción del tratamiento, ya que ésta puede venir condicionada por los mismos.

IV. Selección provisional y cálculo de la distribución de dosis

El primer paso para el establecimiento de un plan de tratamiento con el sistema de planificación y cálculo consiste en determinar los diferentes campos de irradiación, definidos por sus orientaciones y conformaciones de haz, de modo que se pueda conseguir una distribución de dosis homogénea sobre los volúmenes delimitados (154).

Para poder elegir las distintas conformaciones de haz necesarias, se utilizan imágenes del contorno del volumen tumoral visto desde la fuente de radiación siguiendo la dirección del eje del haz. Esta perspectiva centrada en el eje central del haz seleccionado, es conocida como perspectiva del haz ("Beam Eye View", BEV). Esta herramienta permite comparar los diferentes contornos de volumen tumoral cubiertos por el haz para cada posible conformación y orientación del mismo. La determinación de unos parámetros iniciales de definición de haz constituye lo que se denomina la selección provisional de la técnica de tratamiento o técnica inicial prevista.

A continuación se realiza un ajuste de forma iterativa de las posiciones y los tamaños o contor-

nos de los haces al volumen blanco planificado (PTV) delineado. El ajuste de la posición supone la determinación del isocentro de cada uno de los haces, en general en el centro del PTV. El ajuste de la conformación de los haces en torno al PTV implica la selección de unos márgenes de cobertura. Existen equipos que incluyen herramientas software que permiten realizar este ajuste de forma automática (simulación virtual).

En este punto puede resultar útil la utilización de una perspectiva externa, ("Rooms Eye View", REV), que permita la visualización y la manipulación tridimensional de las imágenes del paciente (en tiempo real), mostrando todos los volúmenes de interés así como los bordes geométricos de los haces desde cualquier punto. Posteriormente se procede al cálculo de la distribución de dosis absorbida seleccionando el modelo de cálculo en función de la geometría del paciente, las heterogeneidades y la disposición de los haces. Normalmente los sistemas de planificación y cálculo disponen de varios algoritmos de cálculo de dosis, de manera que se pueda usar un método de cálculo rápido, que permita representar una primera aproximación de la distribución de dosis que se obtendría para la técnica propuesta para un determinado tratamiento, sin requerir un excesivo tiempo. Los métodos de cálculo de dosis más precisos pero más lentos suelen reservarse para el cálculo final de distribuciones de dosis.

V. Comparación de distribuciones de dosis y plan óptimo

La distribución de dosis correspondiente a la técnica inicial es evaluada a partir de su representación tridimensional sobre volúmenes o representación bidimensional sobre cortes, utilizando valores de dosis en determinados puntos de interés o mediante la representación de histogramas dosis-volumen ("HDV o Dose-Volume Histogram", DVH) que permitan relacionar la dosis y el volumen en cada uno de los volúmenes de interés, especialmente en el PTV y en los órganos de riesgo. También se dispone de abundantes datos estadísticos referidos a cada uno de ellos, tales como: dosis máxima, mínima, media, mediana y modal. Datos a partir de los cuales se determina el valor numérico del grado de heterogeneidad de la distribución dentro del PTV. Para la evaluación de este valor suele tomarse como referencia el criterio propuesto por el ICRU 50 de $-5,+7\%$ respecto al valor de dosificación, que normalmente suele corresponder con el valor de la media de dosis en todos los puntos del PTV (151).

Resulta de gran utilidad el uso de imágenes 3D de superficie de isodosis con perspectiva externa

(REV), seleccionando para la representación el valor de isodosis correspondiente al valor de la media menos el 5% o más el 7%, localizando así de un modo gráfico los puntos del PTV que no reciben la dosis mínima o que superan la máxima respectivamente.

Se pueden utilizar también parámetros indicadores estadísticos que estiman la probabilidad de control tumoral (PCT o "Tumor Control Probability";TCP) que podría alcanzarse con esa técnica y la probabilidad de complicación en los tejidos sanos (PCTN o "Normal Tissue Complication Probability"; NTCP), respectivamente.

El proceso de optimización supone la modificación de los parámetros de irradiación, seguida de un nuevo cálculo y reevaluación de forma iterativa, hasta alcanzar el grado de heterogeneidad deseado sin superar las dosis máximas permitidas en los órganos de riesgo. Estas pueden ser evaluadas de forma similar seleccionando un valor representativo sobre la visualización de superficies de isodosis en perspectiva REV. De esta manera se selecciona el plan óptimo de tratamiento.

Dependiendo de las características del tratamiento a definir, en algunas ocasiones esta etapa puede no ser realizable, por ejemplo en el caso de no disponer de información anatómica, ya que no hay elementos suficientes para poder realizar la comparación. Este suele ser el caso de tratamientos muy estandarizados, en los que la optimización apenas tendría repercusión en el desarrollo final del tratamiento, por tratarse, por ejemplo, de un paciente paliativo.

VI. Cálculo completo y representación del plan seleccionado

En esta etapa se realiza el cálculo de la distribución de dosis en todo el volumen irradiado, obteniéndose los valores de dosis absoluta y los histogramas dosis- volumen correspondientes al PTV y a los órganos de riesgo de acuerdo con las recomendaciones ICRU 50 y las representaciones tanto 2D como 3D significativas, así como el cálculo de las unidades monitor (UM) o tiempos de tratamiento para la dosis prescrita, datos todos ellos que figurarán en el informe dosimétrico, junto con la localización del isocentro respecto al sistema de referencia del paciente.

VII. Simulación virtual

La simulación mediante herramientas software (simulación virtual) de la técnica propuesta para el tratamiento, se lleva a cabo obteniendo y evaluando imágenes radiográficas digitalmente re-

construidas ("Digitally Reconstructed Radiography"; DRR) de todos y cada uno de los haces de radiación empleados en la técnica.

Las DRR son imágenes generadas por ordenador como proyecciones del paso de rayos divergentes en trayectorias que se extienden desde la fuente de radiación hasta el plano de proyección de la imagen. Esta información se obtiene sumando en cada voxel (unidad de representación de volumen) los efectos de la atenuación de haz, estimados mediante simulación matemática de los procesos de atenuación de rayos X a partir de la información sobre distribución de densidad contenida en las imágenes TAC.

El PTV y los órganos de riesgo, así como los límites geométricos de los haces y los bloques de conformación si los hubiese, son superpuestos en cada imagen DRR, obteniendo una representación plana, con la misma perspectiva que las obtenidas en el simulador convencional o en el sistema de imagen portal. Previamente a la puesta en marcha del tratamiento, estas imágenes serán utilizadas para su comparación con las que se obtienen en la simulación- verificación, procediendo, en el caso de coincidencia, al marcaje definitivo del paciente y constituyendo además una imagen de referencia de cara a la verificación en la unidad.

VIII. Simulación-verificación

Antes de la administración del tratamiento es necesario realizar una verificación del mismo sobre el propio paciente, dado que para el diseño del tratamiento y el correspondiente cálculo de las distribuciones de dosis se han manejado datos obtenidos de una TAC realizada al paciente en unas determinadas condiciones y ha transcurrido cierto tiempo.

La comprobación o simulación del tratamiento se hace básicamente en torno a parámetros geométricos y anatómicos. Mediante los geométricos se comprueba principalmente que todas las distancias propuestas por el sistema de planificación y cálculo coinciden con las determinadas sobre el paciente (distancias fuente superficie, altura de las entradas de los haces, solapamiento de campos, etc). Respecto a los anatómicos, además de aquellos que se pueden verificar a simple vista (límites de campo que han de pasar por una determinada zona anatómica, etc), se suele recurrir a la realización de placas radiográficas comparándolas a continuación con las obtenidas en el sistema de planificación y cálculo.

De este modo se verifica que la posición relativa de diferentes estructuras anatómicas relacionadas con los volúmenes de tratamiento o los órganos críticos se mantiene en los mismos valores que en la TAC de planificación. También se verifica que la conformación de los campos (adaptación de estos a los volúmenes de tratamiento) obtenida, ya sea mediante bloques de cerrobend o colimadores multiláminas, coincide también con lo planificado y calculado.

En el caso de obtener un buen grado de coincidencia, estas imágenes y estos parámetros geométricos y anatómicos se utilizarán como referencia a lo largo del tratamiento. De no ser así habrá que investigar las causas, y en el caso de estar asociadas a un problema de posicionamiento, corregir este de forma que se aproxime al establecido en la TAC inicial.

Esta etapa puede llevarse a cabo utilizando la propia unidad de tratamiento, dotándola de un sistema de imagen ya sea una placa radiográfica o un sistema electrónico de adquisición de imagen (Electronic Portal Imaging Device, EPID); o bien recurriendo al simulador convencional, unidad de características análogas a las de las unidades de tratamiento, que emplea un haz de rayos X de energía en el orden del radiodiagnóstico permitiendo la obtención de imágenes de gran calidad.

1.9.3. Limitaciones de la planificación convencional 2D

Antes de la introducción de la TAC en el procedimiento radioterápico, la estimación de la zona de tratamiento se realizaba a partir de radiografías convencionales. Estas a menudo no muestran claramente la extensión del tumor, no siendo posible determinar con precisión (en tres dimensiones) su forma ni definir la posición de las estructuras sensibles u órganos de interés. Además, el contorno del paciente es difícil de determinar con precisión y depende del método empleado para definirlo. Por otro lado, la extensión del tumor se determina solo anatómicamente, ya que no es posible correlacionar las radiografías con imágenes funcionales.

La disponibilidad de imágenes de TAC permitió incorporar información tridimensional de la anatomía tanto del tumor como de los tejidos sanos a los sistemas de planificación. Aunque esto supuso una gran contribución en cuanto a la adquisición y visualización de imágenes anatómicas, mediante cortes o proyecciones 2D, los métodos usados en el proceso de planificación convencional,

(delimitación de volúmenes, selección provisional, cálculo de dosis, representación) continuaron siendo todavía esencialmente bidimensionales.

Las limitaciones de la planificación convencional suponen limitaciones en los tratamientos, en los que sólo es posible proporcionar campos de irradiación con un determinado número de posiciones angulares situadas sobre una única circunferencia de giro, definiendo campos coplanares.

Este condicionamiento está asociado al hecho de que en la planificación convencional se usa un solo plano de corte transversal de TAC, que corresponde a la posición del centro de haces, sobre el que se definen, modifican y visualizan, se calcula la distribución de dosis y se supone que es la misma en cualquier otro plano del volumen irradiado.

Limitaciones en la definición del problema clínico

Aunque el radioterapeuta (de forma manual) haga la delimitación de los contornos del volumen tumoral en varios cortes de TAC, éstos se proyectan en un único plano transversal, de manera que en éste pueda visualizarse la extensión total del tumor. Al contorno resultante se le añade un margen de seguridad (que puede ser anisotrópico, en 2D) en las direcciones anterior, posterior, izquierda y derecha (154).

Incapacidad para planificar tratamientos con haces no coplanares

El empleo de unos pocos campos, siempre axialmente coplanares, limita la posibilidad de conformar la distribución de la dosis alrededor del blanco planificado, siendo el volumen irradiado con valores altos de dosis siempre mayor que el volumen de planificación, afectando a menudo a órganos de riesgo.

El uso de campos no coplanares es posible girando la mesa de tratamiento y calculando la distribución de dosis en más de un plano, pero esto complica y alarga enormemente el proceso de planificación con planificadores convencionales, en el caso de que estos contemplen esta posibilidad.

Deficiencias en el cálculo de la dosis

Otra simplificación empleada en planificación convencional, es el hecho de que se considera que a lo largo del eje axial de los campos de irradiación el paciente es uniforme, lo cual introduce errores en el cálculo de la distribución de dosis.

Esto se debe a que el cálculo de dosis en planos se basa en algoritmos simples, y a la dificultad de determinar con precisión las heterogeneidades en el paciente, por lo que los valores de dosis calculados no tienen en cuenta los cambios de densidad en los tejidos ni la naturaleza 3D de la superficie del cuerpo. La mayor parte de los sistemas de planificación 2D comercializados utilizan todavía métodos para el cálculo de la dosis desarrollados antes de la implantación de la TAC (155).

1.9.4. Planificación 3D del tratamiento

A diferencia de la planificación convencional 2D, basada en la clasificación de pacientes comparables y la estandarización de técnicas, la planificación y cálculo tridimensional del tratamiento se basa en el manejo de forma individualizada de los volúmenes blanco y de la anatomía de los pacientes, definidos de forma precisa mediante imágenes 3D.

El término “tridimensional”, en el campo de la planificación de tratamientos, puede emplearse para referirse a diferentes aspectos: a la descripción tridimensional de la anatomía del paciente, al cálculo de la dosis sobre una matriz tridimensional de puntos, a la visualización 3D mediante técnicas de representación gráfica de sólidos de la información manejada por el sistema de planificación, etc.

El término “planificación y cálculo tridimensional o 3D” se entenderá como la capacidad de determinar distribuciones tridimensionales de dosis empleando información anatómica precisa del individuo.

1.9.4.1. Planificación 3D y procedimiento radioterápico

A continuación se describen las principales características de la planificación y cálculo tridimensional, analizando cada una de las etapas de la cadena de procedimiento radioterápico.

I. Localización y adquisición de datos anatómicos

En radioterapia conformada 3D es fundamental asegurar una gran precisión geométrica, ya que puede haber altos gradientes en las distribuciones de dosis aplicadas. Pequeños cambios en la posición del paciente durante la simulación o aplicación del tratamiento (y por tanto de la localización de los campos de irradiación), pueden originar variaciones sensibles en los niveles de dosis impartidos,

afectando tanto al control tumoral (dosis insuficiente en el CTV) como a la severidad de los efectos colaterales en los tejidos normales (156).

Para asegurar un alto grado de precisión y reproducibilidad en las distribuciones de dosis impartidas, el nivel de incertidumbre en la determinación de la posición del paciente debe ser mínimo durante los procesos de adquisición de datos anatómicos, simulación y administración completa del tratamiento (157). Debe asegurarse que no existan grandes diferencias entre las distribuciones de dosis planificadas y administradas.

Sobre los dispositivos de inmovilización y sobre el paciente se colocan marcas de referencia externas para definir un sistema de coordenadas que permita comparar conjuntos de imágenes entre sí y asegurar la reproducibilidad en el posicionamiento del paciente durante todo el procedimiento radioterápico.

Los dispositivos de inmovilización empleados deben permitir reducir a menos de 5 mm la incertidumbre debida al movimiento de cualquier zona del paciente, que debe de tenerse en cuenta en la definición de márgenes a la hora de delimitar el volumen blanco planificado (PTV) alrededor del volumen blanco clínico (CTV). Estos márgenes también se pueden ver afectados por los movimientos internos del volumen blanco dentro del paciente, y deben ser considerados en el plan de tratamiento.

II. Delimitación de volúmenes

En la planificación de la radioterapia conformada 3D moderna se utiliza la reconstrucción gráfica de imágenes 3D a partir de múltiples imágenes de TAC de corte transversal, obteniendo una descripción anatómica completa en 3D. La visualización de imágenes 3D en los sistemas de planificación permite superar las limitaciones ligadas a la visualización de imágenes en 2D.

Para la definición del volumen blanco en planificación 3D, se emplean técnicas de obtención de imagen avanzadas, como la TAC o la RMN que permiten detectar volúmenes macroscópicos tumorales mediante resaltamiento por contraste, o la SPECT o PET, que ofrecen información funcional del tumor que ayuda a definir el volumen tumoral macroscópico (GTV) (158). Los sistemas de planificación y cálculo 3D más avanzados permiten integrar este tipo de imágenes mediante herramientas de fusión de imágenes (escalado, rotación, traslado, correlación) entre sí, con la ayuda de unidades de cálculo externas.

Si bien el uso combinado de diferentes técnicas de imagen puede ayudar a una mejor definición de la extensión tumoral (159), estas no permiten su detección a nivel microscópico, por lo que en la definición del CTV es fundamental la experiencia del especialista en oncología radioterapéutica.

El radioterapeuta debe definir tanto el volumen blanco como los órganos de riesgo, en cada una de las múltiples imágenes de corte transversal. Esta es una de las diferencias fundamentales respecto a la planificación convencional, en donde los volúmenes se delimitaban únicamente en unos pocos cortes.

Simultáneamente, tras la delimitación de los volúmenes GTV, CTV, PTV y los OARs, el radioterapeuta debe poder visualizarlos en imágenes tridimensionales desde cualquier dirección o en distintas proyecciones (antero-posterior, lateral). Para ello se emplean diferentes herramientas de edición avanzada que permiten el desplazamiento, rotación y escalado de los contornos definidos y su modificación de forma rápida (cambio de forma, ajuste automático de un contorno a los límites de un órgano, copia de contornos de unos cortes a otros, etc.).

El volumen blanco clínico (CTV) debe poder definirse con gran precisión, para que sea posible maximizar la dosis en el tumor y minimizarla en el tejido sano. Desde un punto de vista anatómico, el CTV debe contener al GTV junto con un margen de posible extensión microscópica tumoral. El CTV debe recibir el 100% de la dosis de radiación con una gran homogeneidad y fuera de él la distribución de dosis debe disminuir rápidamente (160). Mediante la definición tridimensional de los volúmenes blanco y el cálculo de la dosis a administrar en el PTV de forma precisa, se evitan pérdidas geográficas inadvertidas, a menudo causa del fracaso terapéutico (161).

Para definir el PTV en planificación 3D es necesario añadir un margen 3D al GTV, extendiéndolo anisotrópicamente en todas las direcciones (anterior, posterior, izquierda, derecha, craneal y caudal) (162).

Esta expansión 3D debe permitir hacer un crecimiento del PTV alrededor de GTV con valores de margen variable en x, y, z, utilizando para ello herramientas de generación automática y visualización del PTV y de los OARs. El crecimiento exacto del volumen 3D requiere un espaciamiento uniforme entre los cortes transversales.

Si no se dispone de algoritmo de crecimiento 3D, el PTV se genera a partir de los contornos delimitados por el oncólogo radioterápico en los cortes relevantes de TAC, mediante la suma automática

de un margen de tamaño determinado al GTV en cortes consecutivos, sin tener en cuenta las diferencias en la forma del GTV en cada corte. Este tipo de planificación, denominada 2,5D o 2D-múltiple, está a medio camino entre la planificación 3D y la planificación convencional. Aunque los volúmenes se representan en una matriz tridimensional, este método de generación de volúmenes no es una verdadera expansión 3D ya que no hay interpolación entre cortes (163).

A pesar de la importancia de los márgenes en radioterapia, muchos sistemas de planificación y cálculo denominados “tridimensionales” no poseen métodos precisos y robustos para la generación de márgenes en 3D.

III. Selección provisional de la técnica y cálculo de la distribución de dosis

La capacidad de los sistemas de planificación y cálculo 3D de representar matrices de imágenes tridimensionales completas visualizando volúmenes desde cualquier dirección, permite la observación con perspectiva de haz (BEV) del volumen blanco, una de las claves de la planificación y cálculo 3D del tratamiento. Este tipo de perspectiva ofrece al observador una vista desde la fuente de radiación a lo largo de la dirección del haz, una forma muy efectiva de visualizar las posiciones relativas del volumen blanco y las estructuras sanas. Esta herramienta permite al planificador ver claramente la cobertura geométrica del haz sobre el volumen blanco y determinar fácilmente las zonas que requieren ser apantalladas.

Para comprobar el PTV en zonas con alto gradiente y realizar ajustes, en los cortes transversales relevantes, es necesario generar perspectivas BEV del PTV para cada campo. Esto es más preciso que intentar estimar un margen alrededor de un GTV claramente definido, como la próstata, en una pequeña copia de un corte transversal. Las reconstrucciones en los planos sagitales y coronales a través del centro del volumen aproximado son útiles para comprobar la continuidad y extensión del contorneado.

Para poder evitar en lo posible el atravesar tejidos sanos sensibles, la planificación 3D requiere el manejo de varias direcciones de incidencia de haz, seleccionables manualmente mediante herramientas de visualización, incluso si esas direcciones están fuera del plano axial.

Los haces de irradiación han de estar completamente definidos en un sistema de coordenadas 3D,

siendo posible orientarlos en cualquier dirección que permita la máquina de tratamiento, ofreciendo al planificador la posibilidad de desarrollar planes que involucren conjuntos de haces no-axiales, también denominados haces no-coplanares. En este punto debe recordarse que el término planificación coplanar se refiere al hecho de usar exclusivamente haces de tratamiento que sean coplanares a los cortes de TAC paralelos empleados para definir el volumen tumoral.

Por tanto, uno de los requerimientos para poder clasificar a un sistema de planificación y cálculo como 3D es que permita considerar rotaciones en la orientación de la colimación de haz y de la camilla de tratamiento.

La capacidad de realizar planificación y cálculo 3D depende tanto de la posibilidad de seleccionar la orientación de los haces como de modificar los parámetros de haz de forma interactiva, tras el cálculo y representación rápida de las distribuciones de dosis asociadas, para alcanzar la dosis blanco evitando los tejidos sanos.

IV. Comparación de las distribuciones de dosis y selección del plan de tratamiento óptimo

La capacidad de cálculo rápido y flexible de distribuciones de dosis de los sistemas de planificación y cálculo 3D permite trabajar de forma interactiva al planificador, pudiendo comparar diferentes posibles planes de tratamiento en un tiempo razonable y visualizando para ello las distribuciones de dosis calculadas desde cualquier dirección y sobre cualquier plano (axial, coronal, sagital).

La visualización de las distribuciones de dosis ha de ser en 3D. Ha de disponerse de herramientas 3D de evaluación de la planificación, de modo que el dosimetrista pueda ver en 3D el resultado de sus modificaciones. El sistema ha de ser razonablemente rápido e interactivo de modo que pueda usarse en planificaciones rutinarias.

Para poder comparar dos planes de tratamiento diferentes en base a valores numéricos de dosis se utilizan los HDV. Mediante estos histogramas es posible representar en 2D los valores de las distribuciones 3D de la dosis en volúmenes de tejido tumoral o sano. Cada punto del diagrama indica la cantidad de volumen de tejido de la estructura considerada que recibe un valor de dosis determinado. Aún así, resulta difícil hacer comparaciones entre planes de tratamiento alternativos con HDV

cruzados. Debe compararse, por ejemplo, el efecto de la reducción de volumen con alta dosis en un plan, con el efecto de la reducción de volumen con baja dosis en el plan alternativo.

Debido a la complejidad de las representaciones HDV, se emplean modelos para simplificarlas a un solo valor numérico, denominado probabilidad de complicación en tejido sano (NTCP) (164). Si bien, el valor NTCP no siempre puede ser utilizado rutinariamente para valorar el plan.

V. Cálculo completo y representación del plan de tratamiento seleccionado

Aunque sea posible conformar cada campo en dos dimensiones usando una abertura diseñada de acuerdo a la perspectiva de haz, el control sobre la distribución de la dosis a lo largo del eje de cada haz es limitado, pues esta es función no solo de la forma del campo de entrada, de la energía inicial del haz y de la profundidad del punto de interés, sino también de la densidad de los tejidos atravesados y por tanto de sus heterogeneidades. Por ello, para el cálculo preciso de las distribuciones de dosis, los algoritmos emplean la información sobre densidad electrónica proporcionada por la TAC.

El cálculo de la dosis ha de hacerse sobre una matriz de puntos 3D cubriendo todo el volumen de interés del paciente, y deben tener en cuenta de un modo preciso (en 3D) los siguientes efectos:

- forma de la superficie del paciente,
- orientación y forma de los haces de irradiación,
- divergencia de los haces,
- densidad electrónica de los tejidos involucrados y su efecto sobre el haz primario,
- efecto de la difusión y de los modificadores de haz.

Los algoritmos de cálculo de dosis empleados en los primeros sistemas de planificación y cálculo 3D (SPC3D) se basan en correcciones a parametrizaciones de distribuciones de dosis medidas en maniqués de agua. Estos métodos demasiado simplistas están siendo reemplazados por métodos de cálculo de dosis de nueva generación que emplean algoritmos de convolución de energía depositada, que describen la distribución de dosis asociada a puntos de interacción de fotones individuales. Para ello se emplean métodos de simulación Monte Carlo de procesos de interacción, en un maniquí, de los fotones primarios monoenergéticos y de la propagación de los fotones dispersados o secun-

darios y de las partículas cargadas generadas. Los valores obtenidos de energía local depositada son tabulados y almacenados para ser utilizados en los métodos de convolución.

VI. Simulación virtual y simulación-verificación

La verificación del plan calculado mediante rayos X es una de las etapas más importantes en el proceso de planificación del tratamiento. Cada campo de irradiación del plan es controlado y documentado generando por software (simulación virtual) imágenes de placa de rayos X. Estas imágenes de simulación son la base para el control de los campos de irradiación utilizados en el tratamiento, empleando placas especiales o dispositivos de imagen portal.

La imagen portal obtenida en un plano detrás del paciente permite un control activo de los tratamientos en cada sesión. Por ejemplo, en caso de detectarse un error de posicionamiento puede interrumpirse el tratamiento y realizar las correcciones oportunas.

Los sistemas de planificación y cálculo 3D son capaces de generar imágenes DRR de gran calidad, en las que se muestran los contornos delineados y la proyección de la apertura de haz en una imagen plana de niveles de grises. Además, los sistemas más avanzados disponen de una amplia gama de herramientas de edición de imagen que permiten modificar parámetros geométricos y de calidad de imagen, tales como el número de imágenes de TAC mostradas y los niveles de umbral empleados en el contraste o brillo.

1.9.4.2. Características de un sistema de planificación y cálculo 3D

De acuerdo a la descripción del procedimiento de planificación y cálculo 3D del tratamiento radioterápico realizada (resumido en la tabla mostrada a continuación), es posible definir las características necesarias para clasificar un sistema de planificación y cálculo como 3D.

Los principales pasos de la secuencia de procedimiento de planificación y cálculo 3D del tratamiento radioterápico y características de los sistemas de planificación y cálculo 3D se describen a continuación:

a. Producción de imágenes de reconstrucción 3D de alta resolución a partir de imágenes tomográficas consecutivas.

b. Definición de la forma, localización y la marcación del volumen blanco (CTV) y de los volúmenes a proteger.

c. Diseño de mapas de dosis mediante perspectiva "beam's-eye-view" (BEV).

d. Definición de conformaciones de campo para cada puerta de entrada, empleando puertas de entrada no-coplanares.

e. Cálculo tridimensional de distribuciones de dosis.

f. Cálculo de dosis teniendo en cuenta la distribución de la misma en función de la heterogeneidad de los tejidos en 3 dimensiones.

g. Selección del plan terapéutico en base a la representación de isodosis volumétricas y de los histogramas dosis-volumen (HDV).

h. Verificación del plan seleccionado mediante imágenes DRR.

i. Característica del SPC3D.

j. Visualización 3D.

k. Expansión 3D de volúmenes GTV.

l. Visualización BEV.

m. Manejo de haces no coplanares.

n. Algoritmo 3D de cálculo de dosis Algoritmo 3D de corrección de heterogeneidad Representación 3D de HDV.

o. Representación de DRR.

Por tanto, para que el procedimiento de planificación empleado pueda ser considerado como un procedimiento de planificación y cálculo 3D del tratamiento radioterápico, éste procedimiento debe incluir: disponibilidad de uso de un SPC 3D, delimitación de volúmenes 3D, optimización de la distribución de dosis, con la intención de alcanzar el mayor grado de homogeneidad posible, empleando HDV y distribuciones de dosis 2D y 3D, verificación y representación del plan de tratamiento empleando DRR.

Por último, para que un sistema de planificación y cálculo pueda ser considerado como capacitado para realizar planificación y cálculo 3D, este sistema debe disponer de las siguientes características:

visualización 3D, expansión 3D, perspectiva BEV, algoritmo 3D de cálculo de dosis, algoritmo 3D de corrección de heterogeneidad y representación de HDV y DRR.

Pasos del procedimiento de planificación 3D	Característica del SPC3D
1. Producción de imágenes de reconstrucción 3D de alta resolución a partir de imágenes tomográficas consecutivas (de TC, RMN,...)	Visualización 3D
2. Definición de la forma, localización y la marcación del volumen blanco (CTV) y de los volúmenes a proteger	Expansión 3D de volúmenes GTV
3. Diseño de mapas de dosis mediante perspectiva beam's-eye- view (BEV)	Visualización BEV
4. Definición de conformaciones de campo para cada puerta de entrada, empleando puertas de entrada no-coplanares.	Manejo de haces no coplanares
5. Cálculo tridimensional de distribuciones de dosis	Algoritmo 3D de cálculo de dosis
6. Cálculo de dosis teniendo en cuenta la distribución de la misma en función de la heterogeneidad de los tejidos en 3 dimensiones	Algoritmo 3D de corrección de heterogeneidad
7. Selección del plan terapéutico en base a la representación de isodosis volumétricas y de los histogramas dosis-volumen (HDV)	Representación 3D de HDV
8. Verificación del plan seleccionado mediante imágenes DRR	Representación de DRR

Tabla 6. Principales pasos de la secuencia de procedimiento de planificación y cálculo 3D del tratamiento radioterápico y características de los sistemas de planificación y cálculo 3D.

2. Justificación, hipótesis y objetivos

Diferencias dosimétricas de la irradiación incidental axilar, según la técnica de radioterapia utilizada, en pacientes con carcinoma de mama tratadas con radioterapia dirigida sobre la glándula mamaria.

2. JUSTIFICACIÓN

2.1. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

Actualmente, gracias a la gran cantidad de evidencia disponible, es bien conocido el beneficio de la radioterapia en las pacientes afectas de carcinoma de mama y el importante impacto positivo que ésta genera tanto en el control local como en la supervivencia global cáncer específica. Este hecho ha sido confirmado en 2 metanálisis recientes, tanto para casos de cirugía conservadora (Lancet 2011) como para pacientes mastectomizadas (Lancet 2014), tras 15 y 20 años de seguimiento respectivamente, en más de 18.000 pacientes estudiadas (130, 165). En los casos de pacientes que han sido tratadas de un carcinoma de mama mediante cirugía conservadora y radioterapia adyuvante, incluidas en los estudios publicados recogidos en el mencionado metanálisis, todas las pacientes analizadas fueron tratadas anteriormente al año 2000 y, en la inmensa mayoría, lo habían sido mediante la técnica de radioterapia más clásica, la radioterapia en 2 dimensiones.

Desde los resultados del estudio NSABP-B32 (166, 167, 168, 169), la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) se ha instaurado como práctica habitual dentro del acto quirúrgico del carcinoma de mama, representando el método de detección y biopsia del ganglio con más probabilidad en caso de extensión linfática desde el tumor primario y descartando, en caso de ser negativa su biopsia, la afectación de otros ganglios de ese territorio. Del mismo modo, desde la instauración de la BSGC la linfadenectomía axilar (LA) se puede evitar no sólo en aquellas pacientes sin afectación del ganglio centinela, sino que hoy en día disponemos de evidencia suficiente para incluso poder evitarla en aquellas pacientes con afectación axilar por micrometástasis (170, 171, 172, 173, 174, 175), tanto por método clásico por corte histológico como por método OSNA (“One Step Nucleid Acid Amplification”) (94, 95, 99, 100), con una consecuente disminución de la comorbilidad asociada a la LA de las pacientes intervenidas. En relación al efecto de la administración de radioterapia adyuvante que se comentaba anteriormente, su impacto, tanto en el control local como en la supervivencia global específica para cáncer, parece mantenerse en aquellas pacientes con ganglio centinela afecto y sin linfadenectomía axilar por debajo de T1 con no más de 2 ganglios afectos, según el estudio de Giuliano, el ACOSOG Z011(176).

La importancia de la irradiación incidental sobre la axila, cuando la radioterapia es dirigida sobre

la glándula mamaria, ha sido destacada por algunos autores como parte fundamental responsable del hecho de poder eliminar enfermedad residual microscópica que podría quedar en los ganglios no extirpados (106, 176, 177). Hipótesis que fundamentó el estudio de Veronesi (107, 205) que compara la LA con respecto a la BSGC en tumores con estadios localizados y axila clínicamente negativa, intervenidas mediante cirugía conservadora y radioterapia adyuvante, y donde no se observan diferencias entre ambos grupos, tras 10 años de seguimiento. Además, la irradiación incidental sobre la axila podría suponer una parte fundamental del tratamiento que ayudaría a evitar la LA en pacientes con ganglio centinela afecto en el resto de ganglios no extirpados tras la BSGC (180, 181, 182, 183). Esta irradiación incidental sobre la axila adquiere mayor protagonismo e importancia por el hecho de observarse que, en los casos de afectación del ganglio centinela, el porcentaje de afectación observado de los ganglios no centinela ronda el 40%. En el estudio NSABP B-04, en los casos de mastectomía radical y LA, cuando el ganglio centinela resulta afecto, la afectación de los ganglios no centinela fue del 39% (106). En los resultados preliminares del estudio OTOASOR (estudio fase III que aleatoriza a realizar radioterapia hasta 50 Gy sobre la axila o a realizar una LA en los casos de ganglio centinela afecto), se observa en los casos de LA que la afectación de los ganglios no centinela cuando éste era positivo es del 38,5% (179), probabilidades de afectación ganglionar que resultan reseñables, teniendo en cuenta que actualmente se vive una tendencia a evitar la LA en aquellas pacientes con afectación ganglionar cuando ésta presenta una baja carga tumoral (101, 166, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188).

En la actualidad, gracias al avance tecnológico se ha instaurado de forma generalizada la radioterapia en 3 dimensiones (RDT3D) para el tratamiento del carcinoma de mama. Con esta técnica los campos tangenciales se establecen según el volumen mamario delimitado en el TAC de planificación, a diferencia de las radiografías utilizadas clásicamente para la planificación de la radioterapia en 2 dimensiones (RDT2D). Con esta técnica más clásica, al utilizar márgenes óseos para definir los campos tangenciales, y no visualizarse claramente el volumen mamario, podrían estar utilizándose campos más extendidos para evitar la incertidumbre técnica.

Existen estudios publicados donde se describe el porcentaje de la dosis prescrita en los niveles ganglionares I y II con RDT2D dirigida a la glándula mamaria, siendo localizados estos

niveles mediante clips quirúrgicos colocados durante la intervención quirúrgica (189, 190) en donde se comunica una dosis subóptima no terapéutica incidental sobre la axila. También con RDT2D se han observado diferencias de cobertura de dosis de los niveles ganglionares I y II cuando se utilizaban campos tangenciales simples o extendidos (definido como “campo extendido” al campo tangencial con un borde superior que presenta una distancia a la cabeza humeral por debajo de 2 cm) en la revisiones de la radioterapia utilizada en las pacientes del estudio ACOSOG Z0011 (191, 192, 193, 194), donde en los casos de campos extendidos se observa una dosis incidental axilar significativamente mayor. Del mismo modo han sido descritas diferentes coberturas de dosis incidental en los niveles ganglionares I y II, cuando se utilizan campos tangenciales dirigidos a la glándula mamaria, con respecto a la dosis que le llega a los mismos cuando los campos tangenciales se amplían a través de RDT3D, con sistema de multiláminas para cubrir los niveles ganglionares I y II delimitados en el TAC de planificación, sin prescribir la dosis sobre éstos (sólo sobre la glándula mamaria) y calculando la dosis incidental posteriormente (195, 196). En esta situación la cobertura de los niveles ganglionares axilares es significativamente mayor cuando el campo tangencial se adapta a los niveles ganglionares delimitados por TAC que cuando se utilizan campos tangenciales guiados por los límites clásicos anatómicos sobre las radiografías simples.

Sin embargo, no existen estudios que comparen la dosis incidental sobre los diferentes niveles ganglionares con técnica de RDT3D cuando la dosis ha sido prescrita y dirigida exclusivamente sobre la glándula mamaria, sin modificar los campos para recubrir el volumen axilar, y que los comparen con la técnica de RDT2D.

La técnica de RDT3D conlleva una mayor precisión de la irradiación sobre la glándula mamaria debido a la localización de la misma por TAC, aunque podría estar en detrimento de la dosis incidental recibida por parte de los diferentes niveles ganglionares, si se compara con la dosis incidental axilar en los casos de RDT2D, que podría estar utilizando campos tangenciales de mayor tamaño para evitar la mayor incertidumbre técnica asociada a esta técnica más rudimentaria.

2.2. HIPÓTESIS

1. La dosis de irradiación incidental sobre la axila y sus diferentes niveles ganglionares y su cobertura de dosis incidental, en las pacientes tratadas con radioterapia dirigida exclusivamente sobre la glándula mamaria, es mayor con la técnica de radioterapia en 2 dimensiones que con la técnica de radioterapia en 3 dimensiones.

2. Existe una correlación entre determinados parámetros dosimétricos y la irradiación incidental sobre la axila que puede ayudar a estudiar la dosis incidental en las pacientes tratadas con radioterapia dirigida exclusivamente sobre la glándula mamaria.

3. Existen diferencias significativas en cuanto a supervivencia libre de enfermedad como en supervivencia global en las pacientes tratadas con radioterapia mamaria según la dosis de irradiación incidental sobre los diferentes niveles ganglionares.

2.3. OBJETIVOS

1. Buscar posibles diferencias dosimétricas en la irradiación axilar incidental en las pacientes con carcinoma de mama y con radioterapia dirigida exclusivamente a la glándula mamaria, entre la técnica de radioterapia en 2D con respecto a la 3D.

2. Analizar la relación de esta diferencia con determinados parámetros dosimétricos específicos.

3. Estudiar el posible carácter pronóstico de la dosis de radioterapia incidental sobre la axila en relación con la supervivencia libre de enfermedad.

Diferencias dosimétricas de la irradiación incidental axilar, en pacientes con carcinoma de mama, tratadas con radioterapia dirigida sobre la glándula mamaria, según la técnica de radioterapia utilizada

3. Material y métodos

Diferencias dosimétricas de la irradiación incidental axilar, según la técnica de radioterapia utilizada, en pacientes con carcinoma de mama tratadas con radioterapia dirigida sobre la glándula mamaria.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio analítico, observacional, transversal, longitudinal de carácter retrospectivo.

3.2. POBLACIÓN

Se incluyeron un total de 200 pacientes tratadas de carcinoma de mama en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca en Murcia, mediante cirugía conservadora y radioterapia adyuvante desde enero del año 2005 a marzo del 2016.

3.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN

Se consideraron como criterios de selección los siguientes:

-Criterios de inclusión:

- Diagnóstico de carcinoma de mama localizado, confirmado histológicamente por BAG o BAV.
- Cirugía conservadora de mama.
- Radioterapia prescrita sobre la glándula mamaria

Se consideraron como criterios de exclusión los siguientes:

-Criterios de exclusión:

- Diagnóstico de carcinoma de mama en varones
- Carcinomas de mama con diagnóstico de metástasis a distancia.
- Pacientes intervenidas mediante mastectomía radical
- Pacientes que recibieron una linfadenectomía axilar.
- Casos de radioterapia prescrita sobre la axila.
- Diagnóstico de carcinoma de mama en gestantes.

3.4. METODOLOGÍA

En las pacientes del estudio se prescribió una dosis de radioterapia de 50 Gy a un fraccio-

namiento diario de 2Gy por fracción ó 40,05 Gy a 2,67 Gy por fracción. En todas las pacientes seleccionadas se consideró como destino de dosis la glándula mamaria intervenida exclusivamente, y no se incluyeron los niveles ganglionares axilares ni la cadena mamaria interna.

En 100 de estas pacientes el tratamiento radioterápico fue realizado mediante técnica de radioterapia que se consideró en 2D, cuyos campos tangenciales coplanares y opuestos se definieron a través de las DRR de un TAC de planificación, con límites superior e inferior según los límites anatómicos de la mama, donde se consideró como margen máximo del campo hacia el pulmón por debajo de 2 cm. Con estos límites anatómicos se establecieron las dimensiones de las DRR con las cuales se definió un prisma rectangular (campo no conformado) sobre el cual posteriormente se calculó la dosis recibida tras haber sido prescrita al punto ICRU report 50 (151, 152), que se estableció en el corte medio de la mama en el TAC de planificación.

En las 100 pacientes restantes el tratamiento radioterápico fue realizado mediante técnica de radioterapia en 3D, mediante un TAC de planificación en el cual se delimitaron tanto el volumen mamario como los órganos de riesgo, y sobre el cual se prescribió la dosis al PTV. El PTV sólo incluyó el volumen mamario y no incluyó cadenas ganglionares. La prescripción al PTV se realizó mediante las recomendaciones ICRU report 50 (151, 152) a través de campos tangenciales conformados con multiláminas.

3.5. PROCEDIMIENTOS TÉCNICOS

La delimitación de los niveles ganglionares axilares (1, 2, 3 y 4) sobre el TAC de planificación se realizó según las recomendaciones publicadas por la RTOG (197), que se muestra en la **Figura 1**.

Tras haber sido delimitados los diferentes niveles ganglionares, se calculó la dosis recibida en cada uno de éstos con un planificador PINACLE versión 9.1, de acuerdo con el tratamiento original que fue prescrito sobre la glándula mamaria, y recogiendo diferentes variables dosimétricas que se detallan en el punto 6.

La dosis calculada que recibió la axila en ningún caso fue prescrita sobre ésta, sino sobre la glándula mamaria, por lo que fue considerada siempre como irradiación incidental axilar.

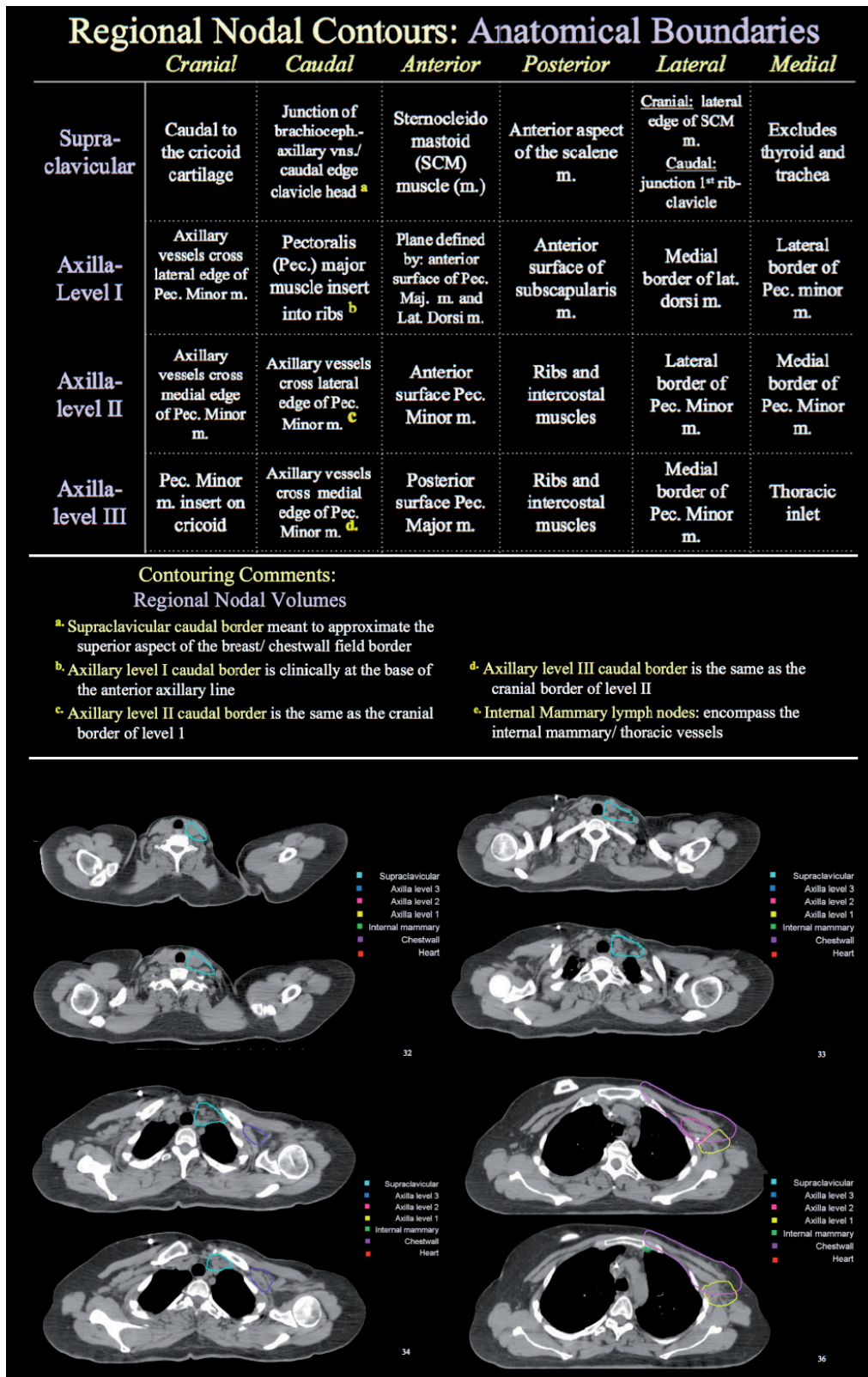


Figura 13. Recomendaciones de la RTOG para la delimitación de los niveles ganglionares axilares en el carcinoma de mama. Recomendaciones de la RTOG para la delimitación de los niveles ganglionares, White J. *et al* (197).

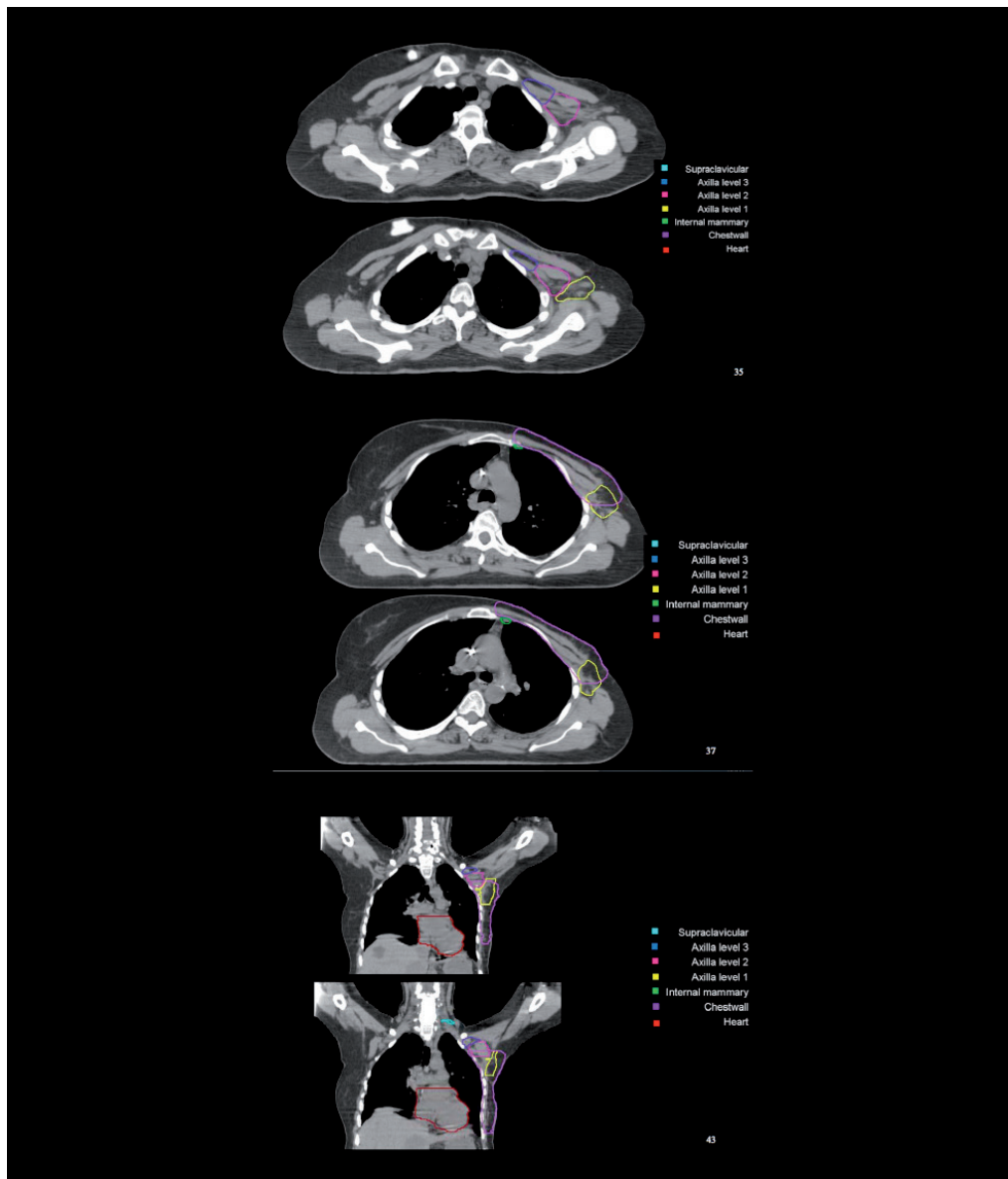


Figura 14. Recomendaciones de la RTOG para la delimitación de los niveles ganglionares axilares en el carcinoma de mama. Recomendaciones de la RTOG para la delimitación de los niveles ganglionares, White J. *et al* (197).

3.5.1. ESPECIFICACIONES TÉCNICAS EN RADIOTERAPIA Y RADIOFÍSICA

3.5.1.1. Especificaciones de la delimitación de volúmenes de tratamiento

Al ser todos los casos mujeres a las que se le realizó una cirugía conservadora, el tumor macroscópico se había extirpado, por lo que no se establece GTV. Se diferenció entre CTV1 (la glándula mamaria) y el CTV2 (lecho tumoral). En los casos considerados de RDT2D se definió el volumen según referencias anatómicas de las DDR del TAC de planificación, y en los casos

de RDT3D se delimitó el CTV sobre el TAC de planificación. Para la localización del CTV 1 se usaron referencias anatómicas, la palpación, las marcas colocadas en la piel y la tomografía TAC. El límite superior del campo se situó por debajo de la cabeza de la clavícula. El límite inferior se estableció entre 1 a 3 cm por debajo del surco submamario. En los casos de RDT3D el límite superficial se colocó 5 mm por debajo de la piel y el límite profundo incluyó la cara anterior de la fascia pectoral y al menos 0,5 cm del músculo pectoral y se incluyó toda la glándula mamaria visible en los cortes del TAC y todo el tejido mamario residual entre la fascia del músculo pectoral mayor y la piel. Para la sobreimpresión o "boost" se definió el CTV2 basándose en la mamografía previa, la cicatriz de tumorectomía, los clips metálicos dejados en el acto quirúrgico, la ecografía y la cavidad de tumorectomía. Para compensar los errores de posicionamiento, los movimientos respiratorios y las penumbras, se definió el PTV 1 con un margen sobre el CTV1 de 1-1,5 cm en la dirección cráneo-caudal, 1 cm en el límite superficial (aire) y, en profundidad, el margen se tuvo en cuenta que la distancia máxima pulmonar en el corte central no fuera superior a 2,5 cm. Para el PTV 2, el margen al CTV 2 osciló entre 1-3 cm.

3.5.1.2. Posicionamiento y alineación del paciente

Previo al inicio de la simulación se seleccionó la posición de la paciente durante el tratamiento. En todos los casos se posicionó a las pacientes en decúbito supino sobre un plano de metacrilato con soporte inclinado de 15-17° para intentar disminuir la exposición del pulmón. Se podían utilizar diferentes cabezales con diferentes posiciones longitudinales a lo largo de la base inclinada. El brazo del lado afecto en abducción ($> 90^\circ$), por encima de la cabeza y con la cabeza girada hacia el lado contralateral. El brazo homolateral podía soportarse sobre un mango móvil en distintas posiciones laterales sobre la cabeza. Se usaron sistemas de cuñas alfa y cuñas debajo de las piernas según las necesidades de confort de las pacientes. Las diferentes posiciones del plano inclinado, cabezales y mano sobre el mango se establecieron según la situación anatómica del volumen a tratar, el bienestar del paciente y la futura incidencia de los haces de radiación. No se dispuso de inmovilizadores específicos

para tratamiento en decúbito prono de mama en el centro de este estudio. La alineación de la paciente consistió en marcar un punto de referencia a partir del cual se determinó en el momento del tratamiento la posición del isocentro de los haces a emplear.

3.5.1.3. Especificaciones del planificador Pinnacle versión 9.1

En Pinnacle, la información de física para todas las modalidades de tratamiento con haces externos se organiza en una base de datos de equipos que se crea con las herramientas de física de fotones. La base de datos está formada por los aceleradores lineales del hospital. La información almacenada para cada equipo está formada por sus características físicas, las modalidades de tratamiento, las energías para cada modalidad, el modelo del haz o la tabla de consulta de dosis para cada haz, y los datos de medición del haz.

Pinnacle mantiene dos bases de datos de equipos:

a. La base de datos de equipos de física. Ésta es una base de datos “en preparación”; los equipos almacenados en ella están siendo construidos con las herramientas de física y no se pueden utilizar en planificación.

b. La base de datos de equipos de planificación. Una vez se haya construido un equipo y esté listo para su utilización en la planificación, se eliminará de la base de datos de equipos de física y se añadirá a la base de datos de equipos de planificación, en el proceso que se denomina activación.

3.5.1.4. Dosimetría y optimización del tratamiento

Se utilizan las recomendaciones ICRU report 50 (151, 152) para la dosimetría y optimización de tratamiento.

3.6. VARIABLES RECOGIDAS

El proceso de recopilación de la información clínica se realizó a través de la revisión de las historias clínicas de las pacientes.

3.6.1. Variables clínico-epidemiológicas

- Edad en años; en el momento del diagnóstico.
- Antecedentes familiares de primer grado para CM; categorizado en "sí" o "no".
- Antecedentes personales de CM: se especifica si la paciente ha tenido o no otra lesión tumoral en el pasado; categorizado en "sí" o "no".

3.6.2. Variables histopatológicas

Grado de diferenciación: se detalla si el tumor es bien, moderada o pobremente diferenciado según la clasificación de Scarff-Bloom-Richardson; categorizado en "G1", "G2", o "G3".

Tipo Histológico: Se utiliza la clasificación de la OMS distinguiéndose y agrupándose en: "carcinoma ductal infiltrante no especial", "carcinoma lobulillar infiltrante" y "especiales". En esta última categoría se incluye al carcinoma tubular, mucinoso y medular típico.

3.6.3. Variables inmunohistoquímicas (IHQ)

Receptores estrogénicos (RE), determinados mediante anticuerpos monoclonales anti receptor de estrógeno con inmunohistoquímica por el método estreptavidina biotina peroxidasa (Dako System). Para ello, después de desparafinar e hidratar el material, se incubó con recuperador de antígeno (Dako System) por 30 minutos a 95 °C, el resto del procedimiento se siguió según la metodología estándar (198) y como coloración de contraste se utilizó la Hematoxilina de Harris. En su categorización, se consideró positiva la expresión de más del 10% de las células cuantificadas sobre 10 campos de gran aumento (199).

Receptores progesterónicos (RP), determinados mediante anticuerpos monoclonales anti receptor de progesterona con inmunohistoquímica por el método estreptavidina biotina peroxidasa (Dako System). Para ello, después de desparafinar e hidratar el material, se incubó con recuperador de antígeno (Dako System) por 30 minutos a 95 °C, el resto del procedimiento se siguió según la metodología estándar (200) y como coloración de contraste se utilizó la Hematoxilina de Harris. En su categorización se consideró positiva la expresión de

más del 10% de las células cuantificadas sobre 10 campos de gran aumento (201).

HER 2 Neu: En nuestro medio se determina la proteína Her 2 mediante el test Dako al igual que para los receptores de estrógenos y progesterona. Se ha considerado positiva la sobreexpresión definida por +++ y los casos ++ con positividad en la técnica de hibridación (CISH o FISH) (200, 201).

Ki 67: En la determinación IHQ de este antígeno se utilizó el anticuerpo monoclonal MIB 1 (Laboratorios Immunotech, Marseille, France) que reconoce un antígeno nuclear relacionado con la proliferación celular (fases G1, S, G2, M). La determinación IHQ se efectuó en muestras fijadas en formalina y embebidas en parafina, siguiendo los pasos descritos para el procedimiento del complejo avidina biotina peroxidasa (Dako system), con anticuerpo purificado diluido en 1:100 incubado con las láminas durante 60 minutos. En la categorización del mismo se considera positiva la expresión de más del 14% de las células cuantificadas sobre 10 campos de gran aumento.

Inmunofenotipos: Definidos según los criterios del consenso de St.Gallen 2015 (202), en los que se consideraron como Luminales A, los casos con expresión de RE y/o RP positivo, HER 2 negativo y Ki 67 < 14%, Luminales B, los casos con expresión de RE y/o RP positivos, HER 2 negativo y Ki 67 ≥ 14%, Luminal HER, los casos con RE y/o RP positivos y HER 2 positivo, HER , los casos con RE y RP negativos, HER 2 positivo y TN, los casos con RE, RP Y HER 2 negativos.

3.6.4. Variables del tratamiento sistémico

-Administración de quimioterapia: categorizada en "sí" o "no".

-Terapia Hormonal Adyuvante; en los casos de pacientes con receptores hormonales positivos y categorizada en "sí" o "no". No se ha diferenciado si el tratamiento fue con tamoxifeno o inhibidores de la aromatasa, incluyendo indistintamente a cualquiera de los dos.

3.6.5. Variables radioterápicas y dosimétricas

-Modalidad de tratamiento radioterápico: -Tratamiento en 2 dimensiones (RDT2D) o en

3 dimensiones (RDT3D).

- Fecha de radioterapia externa: fecha en la que finaliza el tratamiento radioterápico
- Sobreimpresión de dosis o "Boost" sobre lecho quirúrgico: categorizado como "sí o "no".
- Dosis de prescripción: dosis en grays (Gy) prescrita al "planning target volumen"(PTV).
- Volumen mamario: volumen de la glándula mamaria delimitada en el TAC de planificación, en centímetros cúbicos (cc).
- Volumen axila: volumen de los 4 niveles axilares sumados conjuntamente, en cc.
- D5: dosis en Gy que le llega al 5% del volumen, recogida del histograma dosis volumen (HDV) de la planificación dosimétrica de cada paciente para el PTV, el nivel ganglionar 1 , 2 , 3, 4 y nivel axilar total.
- Dosis media: dosis media en Gy, recogida del histograma dosis volumen (HDV) de la planificación dosimétrica de cada paciente para el PTV, el nivel ganglionar 1 , 2 , 3, 4 y el nivel axilar total.
- D95: dosis en Gy que le llega al 95% del volumen, recogida del histograma dosis volumen (HDV) de la planificación dosimétrica de cada paciente para el PTV, el nivel ganglionar 1 , 2 , 3, 4 y el nivel axilar total).
- V100: volumen en cc y porcentaje, al que llega el 100% de la dosis prescrita, recogida del histograma dosis volumen (HDV) de la planificación dosimétrica de cada paciente, definido para cada volumen de estudio (el PTV, el nivel ganglionar 1 , 2 , 3, 4 y el nivel axilar total).
- V20: volumen al que le llega 20 Gy, en cc y porcentaje, recogida del histograma dosis volumen (HDV) de la planificación dosimétrica de cada paciente, definido para cada volumen de estudio (el PTV, el nivel ganglionar 1, 2, 3, 4 y nivel axilar total).
- V40: volumen al que le llegan 40 Gy, en cc y porcentaje, recogida del histograma dosis volumen (HDV) de la planificación dosimétrica de cada paciente, definido para cada volumen de estudio (el nivel ganglionar 1, 2, 3, 4 y nivel axilar total).

La nomenclatura utilizada en este trabajo de los mencionados parámetros dosimétricos para cada nivel ganglionar se refleja en la siguiente tabla. **Tabla 7.**

Dosis media en el nivel axilar 1	N1DM
Dosis media en el nivel axilar 2	N2DM
Dosis media en el nivel axilar 3	N3DM
Dosis media en el nivel axilar 4	N4DM
Dosis media que recibe el total del volumen axilar	NTDM
V20 que recibe el nivel axilar 1	N1V20
V20 que recibe el nivel axilar 2	N2V20
V20 que recibe el nivel axilar 3	N3V20
V20 que recibe el nivel axilar 4	N4V20
V20 que recibe el total del volumen axilar	NTV20
V40 que recibe el nivel axilar 1	N1V40
V40 que recibe el nivel axilar 2	N2V40
V40 que recibe el nivel axilar 3	N3V40
V40 que recibe el nivel axilar 4	N4V40
V40 que recibe el total del volumen axilar	NTV40
D5 que recibe el nivel axilar 1	N1D5
D5 que recibe el nivel axilar 2	N2D5
D5 que recibe el nivel axilar 3	N3D5
D5 que recibe el nivel axilar 4	N4D5
D5 que recibe el total del volumen axilar	NTD5
D95 que recibe el nivel axilar 1	N1D95
D95 que recibe el nivel axilar 2	N2D95
D95 que recibe el nivel axilar 3	N3D95
D95 que recibe el nivel axilar 4	N4D95
D95 que recibe el total del volumen axilar	NTD95
V100 que recibe el nivel axilar 1	N1V100
V100 que recibe el nivel axilar 2	N2V100
V100 que recibe el nivel axilar 3	N3V100
V100 que recibe el nivel axilar 4	N4V100
V100 que recibe el total del volumen axilar	NTV100
Dosis media que recibe el PTV	PTVDM
D95 que recibe el PTV	PTVD95

Tabla 7. Nomenclatura de los parámetros dosimétricos según el nivel ganglionar.

3.6.6. Variables de seguimiento

- Fecha de diagnóstico: definida por la fecha del informe anatomopatológico de la muestra.
- Supervivencia libre de recidiva: definido como el periodo de tiempo entre el último día

de tratamiento radioterápico hasta la recidiva, en meses.

- Supervivencia Global: definido como periodo de tiempo desde el último día de tratamiento radioterápico hasta el fallecimiento, en meses.

3.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todas las variables fueron incluidas en una base de datos encriptada y disociada. Los datos se almacenaron en la hoja de cálculo "Excel" (Microsoft Corporation, EEUU; Versión Windows XP) y se analizaron con el programa estadístico "SPSS" (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, Illinois, EEUU; Versión 12.0.)

Se realizó un estudio descriptivo en el que las variables numéricas se resumieron como media, desviación típica, mediana, mínimo y máximo, y las variables cualitativas con frecuencias y proporciones.

Para la aplicación del contraste de hipótesis en variables continuas, se valoró inicialmente la normalidad de la muestra mediante el test de Kolmogorov-Smirnoff y las condiciones de homogeneidad de varianzas mediante la prueba de Levene. En función de estos resultados, se utilizó la comparación de medias de T-Student para dos factores.

Para la comparación de variables cualitativas se aplicó un análisis de tablas de contingencia y el test de la Chi-Cuadrado y pruebas exacta de Fisher en caso de ser necesario. La magnitud de asociación entre variables cualitativas se realizó mediante los residuos tipificados corregidos.

Para estudiar la relación entre variables continuas se usó el coeficiente de Pearson y el coeficiente de correlación tau de Kendall.

Todos los resultados se consideraron significativos para un nivel $\alpha < 0.05$.

3.8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Las pacientes tratadas con radioterapia fueron convenientemente informadas y aceptaron el tratamiento propuesto verbal y por escrito a través del consentimiento informado. Así

mismo, todas las pacientes fueron debidamente informadas de la intervención quirúrgica previo al tratamiento oncológico, como quimioterápico en los casos que se requiriera.

Además, en los casos en los que se hizo BSGC, en el Servicio de Medicina Nuclear se les administraron documentos informativos tanto de la técnica de BSGC mediante radiocoloides como de las exploraciones de Medicina Nuclear en general.

La identidad de las enfermas en la matriz de datos fue codificada y disociada en todo momento y se conservó la confidencialidad de la información contenida en las historias clínicas.

Al tratarse de un estudio observacional retrospectivo, sin ningún tipo de intervenciones sobre las pacientes, no precisó ser aprobada por el CEIC local.

4. Resultados

Diferencias dosimétricas de la irradiación incidental axilar, según la técnica de radioterapia utilizada, en pacientes con carcinoma de mama tratadas con radioterapia dirigida sobre la glándula mamaria.

4. RESULTADOS

4.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA MUESTRA Y SUPERVIVENCIA

Las características clínicas y moleculares de las pacientes según el tratamiento radioterápico recibido se resumen en la siguiente tabla.

Características clínicas	Valores	2D	3D
Edad	<50años	35	51
	50-70 años	58	82
	>70años	6	16
Tamaño y Extensión tumoral	T1	66	69
	T2	30	19
	T3	1	1
	T4	0	0
Perfil IHQ	Luminal A	43	49
	Luminal B	8	16
	Luminal Her2	4	13
	Her2-Neu	2	7
	Triple Negativo	8	11
Grado Histológico	Bajo	4	12
	Intermedio	20	16
	Alto	23	34
Quimioterapia	Sí	32	31
	No	10	28
Receptores Hormonales	Positivos	68	101
	Negativos	11	24
Herceptest	Positivo	27	72
	Negativo	50	47

Tabla 8. Características clínicas y moleculares de las pacientes tratadas según el tratamiento radioterápico recibido.

4.2. SUPERVIVENCIA GLOBAL Y LIBRE DE ENFERMEDAD DE LA MUESTRA ESTUDIADA

4.2.a. Resultados de supervivencia de la muestra completa

Para la muestra completa de los pacientes estudiados, se observa una supervivencia global (SG) media de 147 meses y una supervivencia libre de enfermedad (SLE) media de 133,96 meses, con un tiempo medio de seguimiento de 62,7 meses.

Resumen del procesamiento de los casos			
Nº total	Nº de eventos	Censurado	
		Nº	Porcentaje
202	8	194	96,0%

Tabla 9. Resultados de SG de la muestra completa (resumen del procesamiento).

Medias de tiempo de supervivencia			
Media ^a			
Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
147,113	2,229	142,743	151,482

Tabla 10. Resultados de SG de la muestra completa.

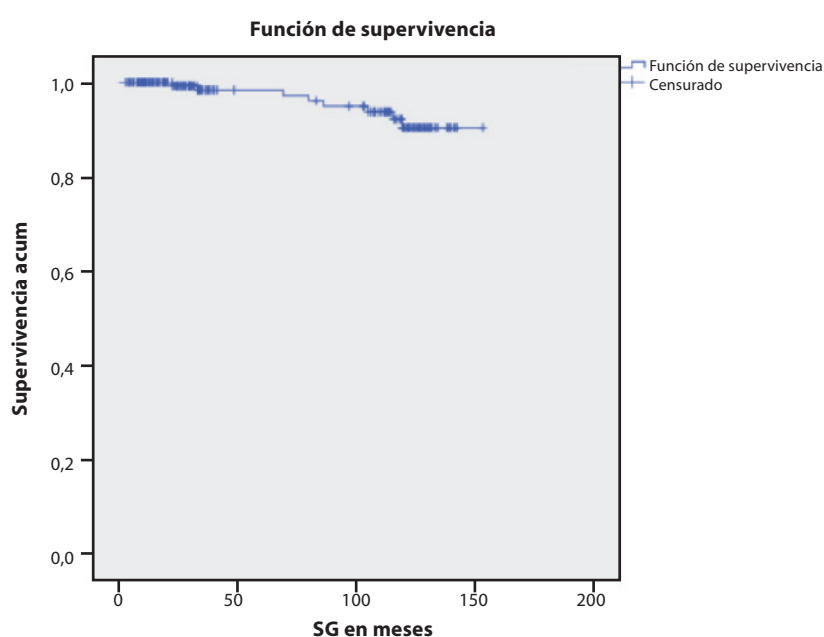


Gráfico 3. Curva de SG de Kaplan-Meier de la muestra completa.

Resumen del procesamiento de los casos			
Nº total	Nº de eventos	Censurado	
		Nº	Porcentaje
208	24	184	88,5%

Tabla 11. Resultados de la SLE de la muestra completa (resumen del procesamiento).

Medias de tiempo de supervivencia			
Media ^a			
Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
133	3,68	126,7	141,9

Tabla 12. Resultados de la SLE de la muestra completa.

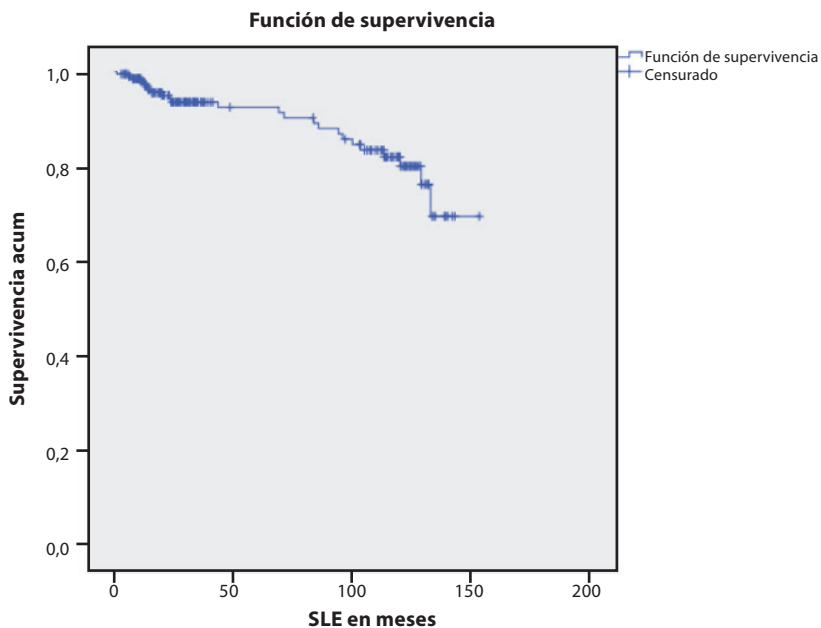


Gráfico 4. Curva de SLE de Kaplan-Meier de la muestra completa.

4.2.b. Resultados de supervivencia de las pacientes que recibieron tratamiento con RDT2D

Para el grupo de pacientes tratadas mediante RDT2D, con un tiempo medio de seguimiento de 118 meses, se describe una SG media de 147,77 meses y una SLE media de 139,2 meses, con un tiempo medio de seguimiento de 118 meses.

Resumen del procesamiento de los casos			
Nº total	Nº de eventos	Censurado	
		Nº	Porcentaje
89	7	82	92,1%

Tabla 13. Resultados de la SG de las pacientes tratadas con RDT2D (resumen del procesamiento).

Medias de tiempo de supervivencia			
Media ^a			
Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
147,777	2,184	143,479	152,057

Tabla 14. Resultados de la SG de las pacientes tratadas con RDT2D.

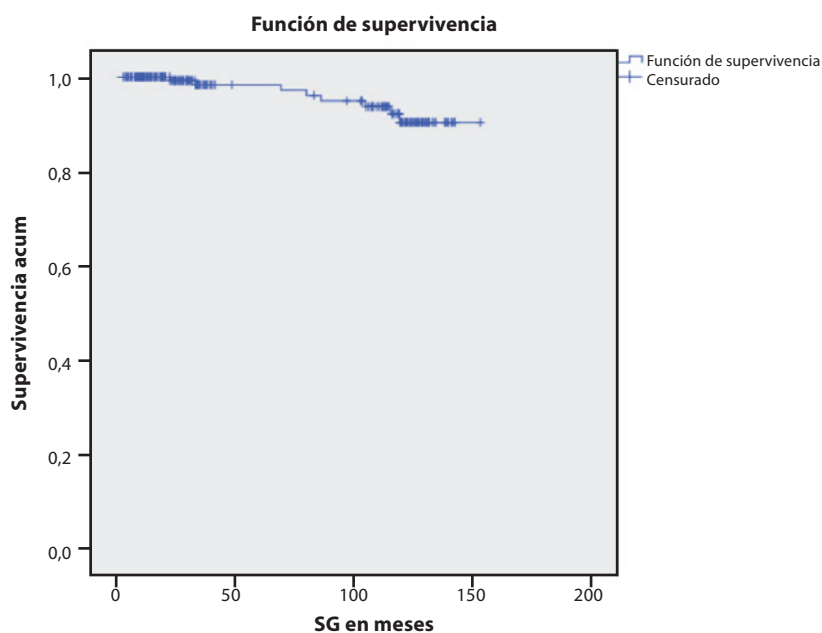


Gráfico 5. Curva de SG de Kaplan-Meier de las pacientes tratadas con RDT2D.

Resumen del procesamiento de los casos			
Nº total	Nº de eventos	Censurado	
		Nº	Porcentaje
88	15	73	83%

Tabla 15. Resultados de la SLE en las pacientes tratadas con RDT2D (resumen del procesamiento).

Medias de tiempo de supervivencia			
Media ^a			
Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
139,191	3,571	132,19	146,18

Tabla 16. Resultados de la SLE en las pacientes tratadas con RDT2D.

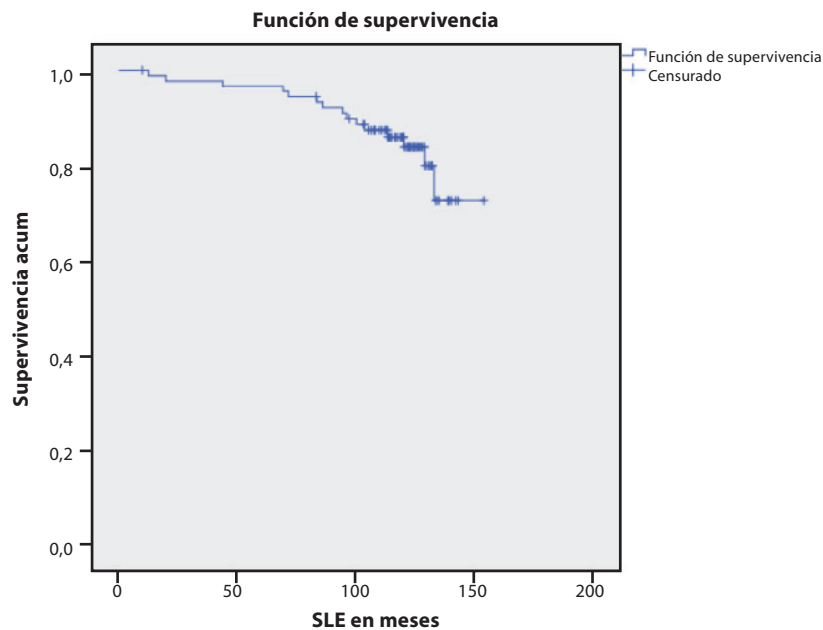


Gráfico 6. Curva de SLE de Kaplan-Meier de las pacientes tratadas con RDT2D.

4.2.c. Resultados de supervivencia de las pacientes que recibieron un tratamiento radioterápico con técnica de RDT3D

En este grupo, con un tiempo medio de seguimiento de 24,87 meses, se observa una SG media de 28 meses y una SLE media de 45 meses.

Resumen del procesamiento de los casos			
Nº total	Nº de eventos	Censurado	
		Nº	Porcentaje
90	1	89	98,9%

Tabla 17. Resultados de SG de las pacientes tratadas con RDT3D (resumen del procesamiento).

Medias de tiempo de supervivencia			
Media ^a			
Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
48,054	0,5	47,075	49,034

Tabla 18. Resultados de SG de las pacientes tratadas con RDT3D.

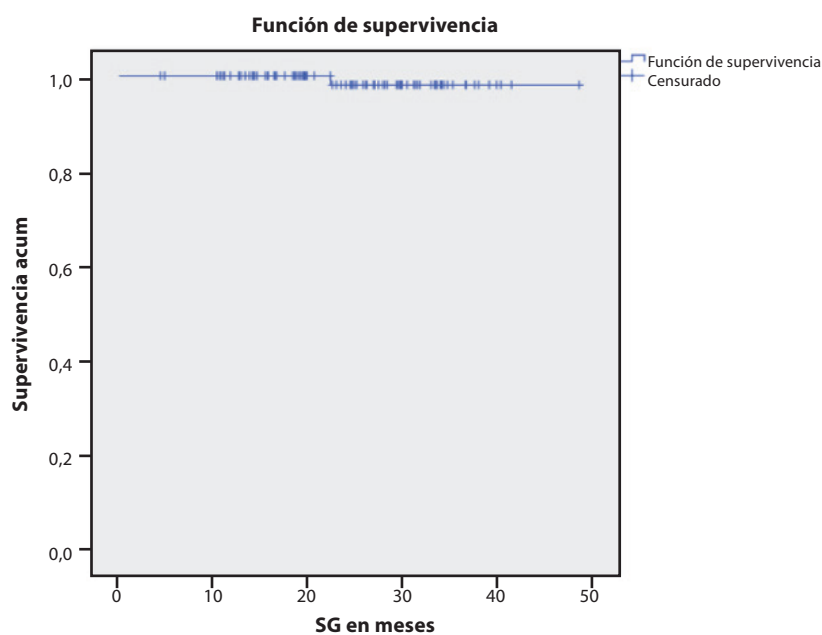


Gráfico 7. Curva de SG de Kaplan-Meier de las pacientes tratadas con RDT3D.

Resumen del procesamiento de los casos			
Nº total	Nº de eventos	Censurado	
		Nº	Porcentaje
97	8	89	91,8%

Tabla 19. Resultados de SLE de las pacientes tratadas con RDT3D (resumen del procesamiento).

Medias de tiempo de supervivencia			
Media^a			
Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
45,166	1,144	42,924	47,409

Tabla 20. Resultados de SLE de las pacientes tratadas con RDT3D.

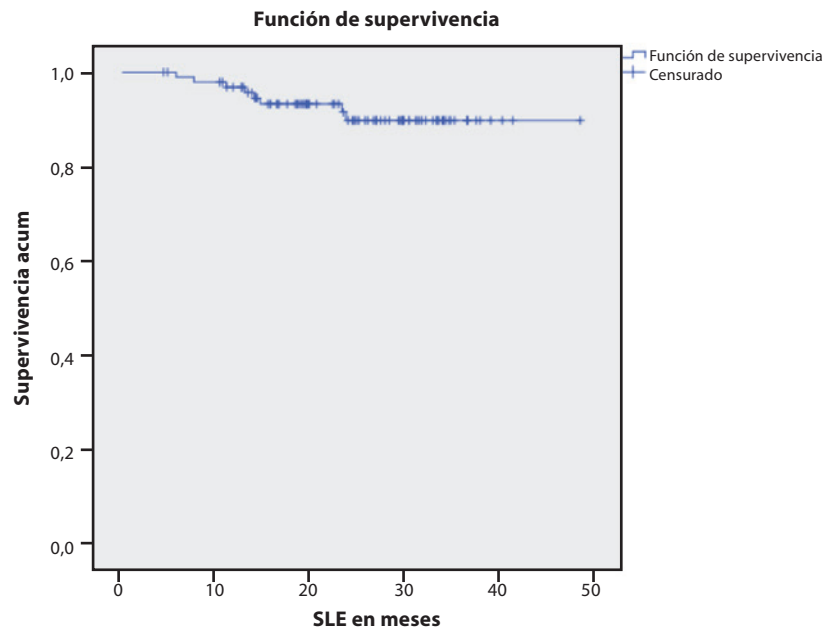


Gráfico 8. Curva de SLE de Kaplan-Meier de las pacientes tratadas con RDT3D.

A continuación se realiza una comparación entre las curvas de supervivencia de ambas modalidades de tratamiento (RDT2D y RDT3D), para SG y SLE.

Resumen del procesamiento de los casos				
@2D03D1	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
RDT2D	89	7	82	92,1%
RDT3D	90	1	89	98,9%
Global	179	8	171	95,5%

Tabla 21. Tabla de contingencia de SG, de las pacientes tratadas.

Medias de tiempo de supervivencia				
@2D03D1	Media ^a			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
RDT2D	147,777	2,184	143,497	152,057
RDT3D	48,054	,500	47,075	49,034
Global	147,113	2,229	142,743	151,482

Tabla 22. Resultados de SG de las pacientes tratadas con RDT2D y RDT3D.

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	GI	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,536	1	,464
Breslow (Generalized Wilcoxon)	,762	1	,383
Tarone-Ware	,649	1	,420

Tabla 23. Resultados de SG de las pacientes tratadas con RDT2D y RDT3D.

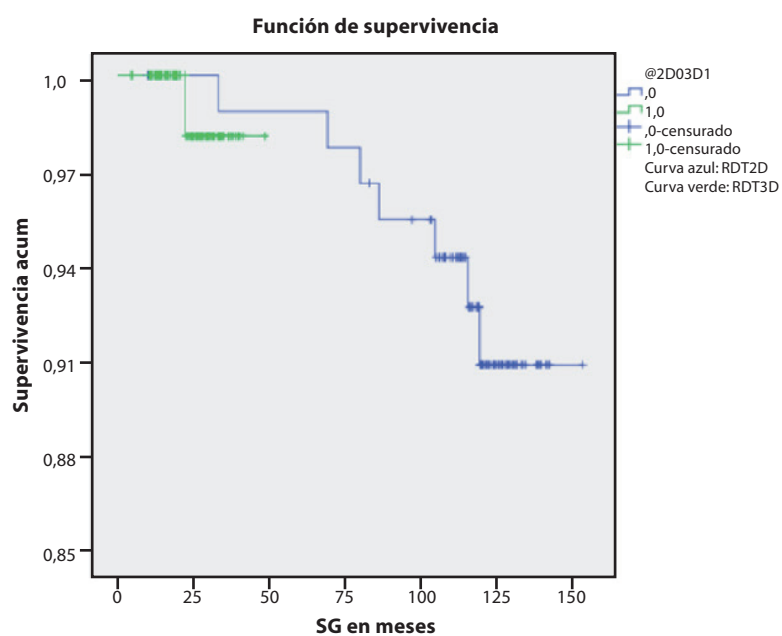


Gráfico 9. Curvas de SG en los casos de RDT2D y RDT3D.

Resumen del procesamiento de los casos				
@2D03D1	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
RDT2D	88	15	73	83,0%
RDT3D	97	8	89	91,8%
Global	185	23	162	87,6%

Tabla 24. Tabla de contingencia de SLE, de las pacientes tratadas.

Medias de tiempo de supervivencia				
@2D03D1	Media ^a			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
RDT2D	139,191	3,571	132,193	146,189
RDT3D	45,166	1,144	42,924	47,409
Global	134,482	3,669	127,290	141,647

Tabla 25. Resultados de SLE de las pacientes tratadas con RDT2D y RDT3D.

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	Gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	4,422	1	,035
Breslow (Generalized Wilcoxon)	4,367	1	,037
Tarone-Ware	4,405	1	,036

Tabla 26. Resultados de SLE de las pacientes tratadas con RDT2D y RDT3D.

4.3. DIFERENCIAS DOSIMÉTRICAS ENTRE RDT2D Y RDT3D

4.3.a. Diferencias dosimétricas de la muestra completa

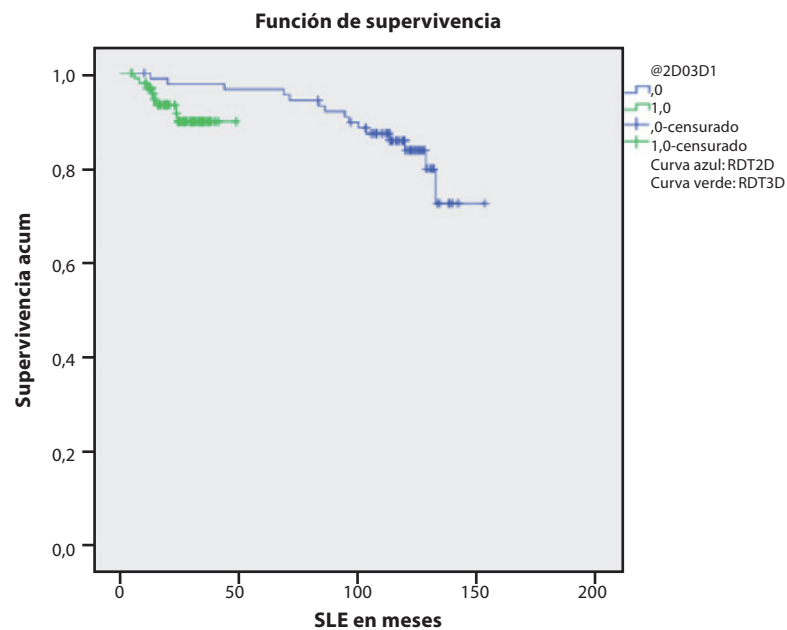


Gráfico 10. Curvas de SLE en los casos de RDT2D y RDT3D.

En un primer lugar se realiza el análisis de las diferencias entre los distintos parámetros dosimétricos de toda la muestra, entre las 100 pacientes de RDT2D y las 100 pacientes de RDT3D.

Con respecto a la cobertura de dosis de la glándula mamaria, se observan diferencias estadísticamente significativas en los siguientes parámetros, que fueron mayores en los casos de 2D: D5, cuyo valor medio fue de 52,7 Gy (rango:41-62,05 Gy) y 47,17 Gy (rango: 36-64 Gy), para 2D y 3D respectivamente ($p=0,000$), Dosis media, cuyo valor medio fue de 47,28 Gy (rango: 17-58 Gy) y 40,7 Gy (rango:8,6-53 Gy), para 2D y 3D respectivamente ($p=0,000$), y V100, cuyo valor medio fue de 56,7%(rango:0-96%) y 48,9%(rango:0-90%), para 2D y 3D respectivamente ($p=0,014$).

En el nivel ganglionar axilar 1 se observaron diferencias estadísticamente significativas en los siguientes parámetros que fueron mayores en los casos de 2D: D95, cuyo valor medio fue de 10,95 Gy y 4,5 Gy (diferencia de 6,5Gy), para 2D y 3D respectivamente ($p=0,000$), V40, cuyo valor medio fue de 47% y 7,8% (diferencia del 39%), para 2D y 3D respectivamente ($p=0,000$), y V20, cuyo valor medio fue de 66% y 30%(diferencia del 36%), para 2D y 3D respectivamente ($p=0,000$).

En el nivel ganglionar axilar 2 se observaron diferencias estadísticamente significativas en los siguientes parámetros que fueron mayores en los casos de 2D: D5, cuyo valor medio fue de 44,1 y 27,7 Gy (diferencia de 16,4 Gy), para 2D y 3D respectivamente ($p=0,000$), y la Dosis media, cuyo valor medio fue de 25,5 y 15,2 Gy (diferencia de 10,3 Gy), para 2D y 3D respectivamente ($p=0,000$). En el nivel ganglionar axilar 3 se observan diferencias estadísticamente significativas en los siguientes parámetros, que fueron mayores en los casos de 2D: D5, cuyo valor medio fue de 32,5 y 20 Gy (diferencia de 12,4), para 2D y 3D respectivamente ($p=0,000$), Dosis media, cuyo valor medio fue de 16,4 y 10,2 Gy (diferencia de 6,2 Gy), para 2D y 3D respectivamente ($p=0,002$), V40, cuyo valor medio fue de 26% y 8% (diferencia del 18%) para 2D y 3D respectivamente ($p=0,000$) y V20, cuyo valor medio fue de 53% y 19% (diferencia del 34%) para 2D y 3D respectivamente ($p=0,05$).

En el nivel ganglionar axilar 4 no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en los parámetros dosimétricos estudiados, entre RDT2D y RDT3D. Al estudiar el volu-

men axilar en conjunto teniendo en cuenta todos los niveles ganglionares axilares (1, 2, 3 y 4), se observan diferencias estadísticamente significativas en la Dosis media, entra RDT2D y RDT3D, con un valor medio observado de 16,7 y 10,8 Gy (diferencia de 5,9 Gy), para 2D y 3D respectivamente ($p=0,001$).

Parámetro dosimétrico en cada volumen de estudio	Valor medio en los casos de RDT2D	Valor medio en los casos de RDT3D	p
N1D95	10,95 Gy	4,46 Gy	0,001
N1V20	0,66 %	0,2978 %	0,001
N1V40	0,469 %	0,078 %	0,001
N2D5	44,05 Gy	27,68 Gy	0,001
N2DM	25,5 Gy	15,18 Gy	0,001
N3D5	32,45 Gy	20,069 Gy	0,002
N3V20	0,364 %	0,192 %	0,05
N3V40	0,256 %	0,0756 %	0,001
N3DM	16,44 Gy	10,2 Gy	0,02
NTDM	16,7 Gy	10,79 Gy	0,001

Tabla 27. Valores de los parámetros dosimétricos en los que se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre la RDT2D y la RDT3D, al analizar la muestra completa.

4.3.b. Diferencias dosimétricas de las pacientes con una prescripción de dosis de 50 Gy

A continuación se realiza el análisis de las diferencias entre los distintos parámetros do-

Estadísticos descriptivos					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
DosisPrescripcionGy	103	40,00	50,00	49,6126	1,93661
VolIPTVcc	102	247,000	2510,000	985,41602	490,725238
VolAxilacc	102	45,000	504,000	166,47591	69,196193
D5Gy	100	41,00	62,05	52,7362	2,75714
DmediaGy	100	17,00	58,00	47,2790	4,31467
D95Gy	100	2,27	49,00	31,0636	14,20566
V100	79	0,000	,960	,56658	,206676
V100cc	91	0,00	1869,00	543,0046	364,45880
N1D5Gy	100	1,70	61,00	45,5096	11,25172
N1DmediaGy	100	1,20	50,00	29,0782	12,81326
N1D95Gy	100	,30	49,00	10,9551	13,17223
N1V40	98	0,00	1,00	,4696	,27058
N1V20	98	0,00	1,00	,6601	,27262
N1V100cc	100	0,00	1818,00	21,8084	181,97560
N2D5Gy	100	,46	63,00	44,0534	10,95604
N2DmediaGy	100	,40	49,00	25,5087	11,82142
N2D95Gy	100	0,00	46,00	8,1028	10,46635
N2V40	96	0,0000	1,0000	,410750	,2635748
N2V20	96	0,0000	1,0000	,602604	,2781035
N2V100cc	100	0,00	81,00	1,9765	8,91916
N3D5Gy	100	0,00	56,00	32,4571	19,37492
N3DmediaGy	100	0,00	49,00	16,4432	15,05272
N3D95Gy	100	0,00	44,00	5,1202	9,46028
N3V40	93	0,00	,97	,2566	,29092
N3V20	93	0,00	1,00	,3640	,34791
N3V100cc	100	0,00	29,38	1,6430	5,18882
N4D5Gy	99	0,00	55,00	12,3902	20,36489
N4DmediaGy	99	0,00	52,70	9,3431	17,50531
N4D95Gy	100	0,00	48,70	5,3039	13,40335
N4V40	93	0,00	1,00	,1652	,33293
N4V20	93	0,00	1,00	,1918	,37210
N4V100cc	100	0,00	147,00	6,9061	22,07332
NTD5Gy	99	,050	56,000	45,67307	9,668476
NTDmedia	99	,90	49,00	16,7207	11,39949
NTD95Gy	99	0,00	37,57	1,9654	4,89699
NTVolumencc	22	0,000	181,000	84,76532	65,177562
NTV40	95	0,00	,94	,2885	,22256
NTV20	92	,030	,980	,40000	,246536
NTV100cc	96	0,000	165,000	10,03949	23,238543
V20pulmoncc	92	0,0	261,0	65,167	66,6738
V20pul	81	0,00	,20	,0625	,05290
V20Corcc	99	0,00	43,00	1,7252	5,57194
V20Cor	73	0,000	,070	,00564	,014443
N válido (según lista)	3				

Tabla 28. Valores de los diferentes parámetros dosimétricos para cada volumen de estudio, en los casos de pacientes tratados con RDT2D, de la muestra completa.

Estadísticos descriptivos					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
DosisPrescripcionGy	100	40,00	50,00	42,9295	4,54156
VolIPTVcc	100	240,000	2842,000	1047,85000	476,326481
VolAxilacc	100	25,000	399,000	137,69600	61,228774
D5Gy	99	36,00	64,00	47,1717	6,57460
DmediaGy	99	8,60	53,00	40,7125	6,01508
D95Gy	99	0,00	48,00	28,9303	9,05196
V100	96	0,000	,900	,48909	,203702
V100cc	98	0,00	1500,00	506,1327	336,17873
N1D5Gy	99	,06	57,00	31,2178	14,68248
N1DmediaGy	99	,60	40,00	14,8615	11,24432
N1D95Gy	99	0,00	39,00	4,4667	6,33924
N1V40	95	0,00	,80	,0783	,18080
N1V20	95	0,00	1,00	,2978	,29722
N1V100cc	99	0,00	39,00	1,0402	4,71951
N2D5Gy	99	,05	56,00	27,6833	15,72499
N2DmediaGy	99	,60	49,00	15,1860	13,20198
N2D95Gy	99	0,00	43,30	6,2010	9,63840
N2V40	95	0,0000	,9000	,068632	,1771501
N2V20	95	0,0000	1,0000	,304274	,3327783
N2V100cc	99	0,00	41,00	,9146	5,01643
N3D5Gy	99	0,00	55,00	20,0697	17,12499
N3DmediaGy	99	0,00	50,00	10,2047	13,08598
N3D95Gy	99	0,00	45,00	4,4980	8,37395
N3V40	95	0,00	1,00	,0756	,22321
N3V20	95	0,00	1,00	,1927	,31168
N3V100cc	99	0,00	12,00	,3224	1,54530
N4D5Gy	99	0,00	56,00	9,1323	17,56431
N4DmediaGy	99	0,00	52,00	6,9096	15,79292
N4D95Gy	99	0,00	50,00	4,9919	12,78276
N4V40	94	0,00	1,00	,1106	,29781
N4V20	95	0,00	1,00	,1281	,32750
N4V100cc	98	0,00	100,00	5,0673	17,29065
NTD5Gy	99	2,000	57,000	28,73434	16,890664
NTDmedia	99	,60	45,00	10,7983	12,35927
NTD95Gy	99	0,00	20,00	1,3293	3,05391
NTVolumencc	3	0,000	176,000	58,66667	101,613647
NTV40	92	0,00	,82	,0955	,21694
NTV20	92	0,000	,900	,20587	,260943
NTV100cc	94	0,000	100,000	7,39362	21,494471
V20pulmoncc	27	0,0	300,0	124,859	91,3850
V20pul	95	0,00	,38	,0953	,06476
V20Corcc	28	0,00	90,00	7,4314	18,33805
V20Cor	91	0,000	,430	,02154	,051724
N válido (según lista)	0				

Tabla 29. Valores de los diferentes parámetros dosimétricos para cada volumen de estudio, en los casos de pacientes tratados con RDT3D, de la muestra completa.

Prueba de muestras independientes										
		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	Para la diferencia	
									Inferior	Superior
VolPTVcc	Se han asumido varianzas iguales	,001	,977	-,974	200	,331	-66,757510	68,518930	-201,869728	68,354709
	No se han asumido varianzas iguales			-,975	199,897	,331	-66,757510	68,489937	-201,812981	68,297961
VolAxilacc	Se han asumido varianzas iguales	,537	,465	3,128	200	,002	28,779912	9,199820	10,638822	46,921002
	No se han asumido varianzas iguales			3,132	197,942	,002	28,779912	9,188684	10,659634	46,900190
D5Gy	Se han asumido varianzas iguales	123,094	,000	7,799	197	,000	5,56448	,71346	4,15749	6,97148
	No se han asumido varianzas iguales			7,772	131,160	,0001	5,56448	,71599	4,14811	6,98086
DmediaGy	Se han asumido varianzas iguales	11,768	,001	8,855	197	,000	6,56647	,74152	5,10414	8,02880
	No se han asumido varianzas iguales			8,841	177,640	,0001	6,56647	,74272	5,10079	8,03216
D95Gy	Se han asumido varianzas iguales	30,039	,000	1,262	197	,208	2,13330	1,69051	-1,20053	5,46712
	No se han asumido varianzas iguales			1,265	168,267	,208	2,13330	1,68691	-1,19694	5,46353
V100	Se han asumido varianzas iguales	,006	,937	2,488	173	,014	,077489	,031148	,016010	,138967
	No se han asumido varianzas iguales			2,484	165,642	,014	,077489	,031192	,015904	,139073
V100cc	Se han asumido varianzas iguales	,104	,748	,723	187	,470	36,87196	50,96335	-63,66501	137,40894
	No se han asumido varianzas iguales			,721	182,622	,472	36,87196	51,11652	-63,98293	137,72685
N1D5Gy	Se han asumido varianzas iguales	3,082	,081	1,291	197	,198	62,11872	48,13318	-32,80370	157,04115
	No se han asumido varianzas iguales			1,297	99,188	,198	62,11872	47,89114	-32,90547	157,14291
N1DmediaGy	Se han asumido varianzas iguales	2,493	,116	1,625	197	,106	36,65998	22,55667	-7,82354	81,14351
	No se han asumido varianzas iguales			1,633	99,503	,106	36,65998	22,44360	-7,87020	81,19017
N1D95Gy	Se han asumido varianzas iguales	43,405	,000	4,420	197	,0001	6,48843	1,46783	3,59375	9,38311
	No se han asumido varianzas iguales			4,434	142,842	,0001	6,48843	1,46321	3,59608	9,38078
N1V40	Se han asumido varianzas iguales	23,816	,000	11,774	191	,0001	,39128	,03323	,32573	,45682
	No se han asumido varianzas iguales			11,845	169,767	,0001	,39128	,03303	,32607	,45648
N1V20	Se han asumido varianzas iguales	2,071	,152	8,830	191	,0001	,36231	,04103	,28138	,44325
	No se han asumido varianzas iguales			8,818	188,407	,0001	,36231	,04109	,28126	,44337
N1V100cc	Se han asumido varianzas iguales	4,308	,039	1,135	197	,258	20,76820	18,29579	-15,31254	56,84894
	No se han asumido varianzas iguales			1,141	99,135	,257	20,76820	18,20374	-15,35137	56,88776
N2D5Gy	Se han asumido varianzas iguales	44,345	,000	8,528	197	,0001	16,37007	1,91968	12,58431	20,15582
	No se han asumido varianzas iguales			8,513	174,852	,0001	16,37007	1,92304	12,57471	20,16542
N2DmediaGy	Se han asumido varianzas iguales	3,702	,056	5,812	197	,0001	10,32274	1,77609	6,82016	13,82532
	No se han asumido varianzas iguales			5,809	194,201	,0001	10,32274	1,77707	6,81790	13,82758
N2D95Gy	Se han asumido varianzas iguales	1,777	,184	1,333	197	,184	1,90179	1,42671	-,91180	4,71538
	No se han asumido varianzas iguales			1,334	195,980	,184	1,90179	1,42612	-,91072	4,71430
N2V40	Se han asumido varianzas iguales	3,518	,062	1,394	189	,165	1,1774309	,8445615	-,4885469	2,8434087
	No se han asumido varianzas iguales			1,401	95,089	,164	1,1774309	,8401321	-,4904221	2,8452839
N2V20	Se han asumido varianzas iguales	3,008	,084	1,276	189	,203	1,3295805	1,0418334	-,7255350	3,3846960
	No se han asumido varianzas iguales			1,283	95,206	,203	1,3295805	1,0363762	-,7278288	3,3869898

Tabla 30. Resultados de la T-student. Comparación entre los diferentes parámetros dosimétricos entre RDT2D y RDT3D de la muestra completa.

Prueba de muestras independientes										
		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	Para la diferencia	
									Inferior	Superior
N3D5Gy	Se han asumido varianzas iguales	4,876	,028	4,777	197	,0001	12,38740	2,59316	7,27348	17,50132
	No se han asumido varianzas iguales			4,780	194,525	,0001	12,38740	2,59155	7,27625	17,49855
N3DmediaGy	Se han asumido varianzas iguales	7,951	,005	3,119	197	,002	6,23845	2,00030	2,29371	10,18320
	No se han asumido varianzas iguales			3,121	193,770	,002	6,23845	1,99889	2,29607	10,18083
N3D95Gy	Se han asumido varianzas iguales	1,210	,273	,491	197	,624	,62222	1,26698	-1,87637	3,12081
	No se han asumido varianzas iguales			,491	194,588	,624	,62222	1,26621	-1,87503	3,11947
N3V40	Se han asumido varianzas iguales	22,845	,000	4,792	186	,0001	,18098	,03777	,10647	,25549
	No se han asumido varianzas iguales			4,778	172,515	,0001	,18098	,03787	,10622	,25574
N3V20	Se han asumido varianzas iguales	2,552	,112	1,973	186	,050	,34156	,17313	,00001	,68312
	No se han asumido varianzas iguales			1,953	98,361	,054	,34156	,17487	-,00544	,68857
N3V100cc	Se han asumido varianzas iguales	20,506	,000	2,428	197	,016	1,32058	,54392	,24792	2,39323
	No se han asumido varianzas iguales			2,438	116,588	,016	1,32058	,54163	,24787	2,39328
N4D5Gy	Se han asumido varianzas iguales	4,906	,028	1,205	196	,230	3,25788	2,70285	-2,07252	8,58828
	No se han asumido varianzas iguales			1,205	191,861	,230	3,25788	2,70285	-2,07324	8,58899
N4DmediaGy	Se han asumido varianzas iguales	3,996	,047	1,027	196	,306	2,43354	2,36953	-2,23951	7,10658
	No se han asumido varianzas iguales			1,027	193,959	,306	2,43354	2,36953	-2,23982	7,10689
N4D95Gy	Se han asumido varianzas iguales	,041	,840	,168	197	,867	,31198	1,85705	-3,35027	3,97423
	No se han asumido varianzas iguales			,168	196,727	,867	,31198	1,85661	-3,34943	3,97339
N4V40	Se han asumido varianzas iguales	4,122	,044	1,181	185	,239	,05452	,04618	-,03659	,14563
	No se han asumido varianzas iguales			1,180	182,300	,240	,05452	,04621	-,03665	,14570
N4V20	Se han asumido varianzas iguales	5,291	,023	1,247	186	,214	,06372	,05110	-,03708	,16452
	No se han asumido varianzas iguales			1,245	182,003	,215	,06372	,05116	-,03723	,16467
N4V100cc	Se han asumido varianzas iguales	,807	,370	,652	196	,515	1,83875	2,82163	-3,72590	7,40341
	No se han asumido varianzas iguales			,653	186,973	,514	1,83875	2,81478	-3,71406	7,39156
NTD5Gy	Se han asumido varianzas iguales	3,942	,048	1,039	196	,300	451,71576	434,63251	-405,44093	1308,87244
	No se han asumido varianzas iguales			1,039	98,003	,301	451,71576	434,63251	-410,79798	1314,22949
NTDmedia	Se han asumido varianzas iguales	,247	,620	3,505	196	,001	5,92242	1,68984	2,58982	9,25502
	No se han asumido varianzas iguales			3,505	194,733	,001	5,92242	1,68984	2,58969	9,25516
NTD95Gy	Se han asumido varianzas iguales	2,903	,090	1,097	196	,274	,63606	,58003	-,50784	1,77996
	No se han asumido varianzas iguales			1,097	164,212	,274	,63606	,58003	-,50921	1,78134
NTVolumencc	Se han asumido varianzas iguales	1,320	,262	,614	23	,546	26,098652	42,535940	-61,893645	114,090948
	No se han asumido varianzas iguales			,433	2,230	,703	26,098652	60,289915	-209,279080	261,476383
NTV40	Se han asumido varianzas iguales	2,670	,104	1,604	185	,111	,49519	,30882	-,11407	1,10445
	No se han asumido varianzas iguales			1,629	95,047	,107	,49519	,30393	-,10818	1,09857
NTV20	Se han asumido varianzas iguales	2,513	,115	1,424	182	,156	,646087	,453723	-,249146	1,541320
	No se han asumido varianzas iguales			1,424	91,657	,158	,646087	,453723	-,255090	1,547264

Tabla 30 (cont.). Resultados de la T-student. Comparación entre los diferentes parámetros dosimétricos entre RDT2D y RDT3D de la muestra completa.

simétricos, pero sólo para las pacientes que han sido tratadas con 50 Gy sobre PTV. De esta forma en este análisis, se retiran a las pacientes tratadas con menos de dicha dosis. Se comparan 99 pacientes tratadas con RDT2D y 24 pacientes tratadas con RDT3D.

Se observan diferencias estadísticamente significativas en diferentes parámetros del nivel 1, el nivel 2 y el nivel 4. Tanto en el nivel 1 como en el nivel 2 las dosis axilares son mayores con la técnica de RDT2D que con la RDT3D, mientras que en el nivel 4 la D95 es mayor con la RDT3D.

En el nivel 1 se observan diferencias en la D95 (dosis media de 9,826 Gy y 4,22 Gy para RDT2D y RDT3D respectivamente), V40 (valor medio de 0,459 % y 0,2 % para RDT2D y RDT3D respectivamente) y V20 (valor medio de 0,649 % y 0,32 % para RDT2D y RDT3D respectivamente). En el nivel 2 se observan diferencias entre la D5 (dosis media de 44,4 Gy y 35,01 Gy para RDT2D y RDT3D respectivamente) y V40 (valor medio de 0,39 % y 0,216 % para RDT2D y RDT3D respectivamente). Por último en el nivel 4 se observan diferencias en la D95 (dosis media de 5,09 Gy y 12,87 Gy para RDT2D y RDT3D respectivamente).

4.3.c. Consideraciones sobre las dosis de irradiación incidental recibida por los niveles ganglionares axilares

Parámetro dosimétrico en cada volumen de estudio	Valor medio en los casos de RDT2D	Valor medio en los casos de RDT3D	p
N1D95	9,826 Gy	4,2 Gy	0,0001
N1V20	0,649 %	0,32 %	0,0001
N1V40	0,459 %	0,2 %	0,0001
N2D5	44,4 Gy	35,01 Gy	0,016
N2V40	0,39 %	0,216 %	0,007
N4D95	5,09 Gy	12,87Gy	0,024

Tabla 31. Valores de los parámetros dosimétricos en los que se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre la RDT2D y la RDT3D, sólo en los casos que han recibido una dosis de 50 Gy.

Estadísticos descriptivos					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
DosisPrescripcionGy	99	50,00	50,00	50,0000	0,00000
VolIPTVcc	96	247,000	2510,000	972,22327	477,717361
VolAxilacc	96	72,630	504,000	168,15149	68,152164
D5Gy	95	47,00	62,05	52,9181	2,49882
DmediaGy	95	17,00	58,00	47,2905	4,40881
D95Gy	95	2,27	49,00	30,7301	14,46663
V100	74	0,000	,930	,54986	,197453
V100cc	87	0,00	1869,00	525,1083	328,21300
N1D5Gy	95	1,70	61,00	45,4543	11,52584
N1DmediaGy	95	1,20	50,00	28,6065	12,81263
N1D95Gy	95	,30	48,00	9,8264	11,72359
N1V40	93	0,00	1,00	,4592	,26584
N1V20	93	0,00	1,00	,6497	,27429
N1V100cc	95	0,00	1818,00	22,3202	186,69399
N2D5Gy	95	2,50	63,00	44,4051	10,27329
N2DmediaGy	95	1,80	49,00	25,3045	11,51644
N2D95Gy	95	0,00	42,60	7,4735	9,67885
N2V40	91	0,0000	1,0000	,394088	,2566888
N2V20	91	0,0000	1,0000	,588571	,2762630
N2V100cc	95	0,00	25,00	,8134	3,20644
N3D5Gy	95	0,00	56,00	32,2391	19,46747
N3DmediaGy	95	0,00	49,00	16,2202	15,02165
N3D95Gy	95	0,00	44,00	4,8539	9,32165
N3V40	88	0,00	,97	,2510	,28678
N3V20	88	0,00	1,00	,3574	,34349
N3V100cc	95	0,00	29,38	1,3552	4,81870
N4D5Gy	94	0,00	55,00	12,3610	20,32715
N4DmediaGy	94	0,00	52,70	9,2624	17,35284
N4D95Gy	95	0,00	48,70	5,0967	13,05253
N4V40	88	0,00	1,00	,1635	,32941
N4V20	88	0,00	1,00	,1915	,37068
N4V100cc	95	0,00	147,00	6,1012	19,87943
NTD5Gy	94	,050	56,000	45,55355	9,868964
NTDmedia	94	,90	44,26	16,2782	11,18166
NTD95Gy	94	0,00	20,00	1,6526	3,38115
NTVolumencc	22	0,000	181,000	84,76532	65,177562
NTV40	90	0,00	,82	,2790	,21727
NTV20	87	,030	,940	,39034	,245079
NTV100cc	91	0,000	100,000	7,27243	15,509847
V20pulmoncc	88	0,0	261,0	63,857	67,1386
V20pul	76	0,00	,20	,0609	,05320
V20Corcc	94	0,00	43,00	1,6361	5,56543
V20Cor	68	0,000	,070	,00547	,014614
N válido (según lista)	3				

Tabla 32. Valores de los diferentes parámetros dosimétricos para cada volumen de estudio, en los casos de pacientes tratados con RDT2D, con una dosis de 50 Gy.

Estadísticos descriptivos					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
DosisPrescripcionGy	29	50,00	50,00	50,0000	0,00000
VolIPTVcc	28	286,000	1725,000	902,57143	412,203063
VolAxilacc	28	60,000	302,000	143,78571	61,988265
D5Gy	28	36,00	64,00	54,1429	6,16870
DmediaGy	28	8,60	53,00	45,0857	8,70831
D95Gy	28	2,00	48,00	32,2000	10,85842
V100	26	0,000	,900	,47962	,259930
V100cc	28	0,00	1050,00	411,0000	313,59871
N1D5Gy	28	2,00	57,00	37,8679	14,61729
N1DmediaGy	28	,60	40,00	17,3493	12,17784
N1D95Gy	28	0,00	15,00	4,2214	3,28840
N1V40	24	0,00	,80	,1938	,26357
N1V20	24	0,00	,90	,3238	,30463
N1V100cc	28	0,00	16,00	,9293	3,14207
N2D5Gy	28	,05	56,00	35,0196	17,08122
N2DmediaGy	28	,60	49,00	22,9189	14,40584
N2D95Gy	28	0,00	43,30	8,7536	12,30587
N2V40	24	0,0000	,9000	,212500	,2818765
N2V20	24	0,0000	1,0000	,453333	,3534140
N2V100cc	28	0,00	24,00	,8946	4,53093
N3D5Gy	28	0,00	53,00	29,0393	19,15451
N3DmediaGy	28	0,00	48,00	16,4446	17,22410
N3D95Gy	28	0,00	35,00	7,3464	10,79189
N3V40	24	0,00	,90	,2058	,33431
N3V20	24	0,00	1,00	,3433	,40117
N3V100cc	28	0,00	12,00	,9429	2,68168
N4D5Gy	28	0,00	56,00	17,9286	25,16343
N4DmediaGy	28	0,00	52,00	16,1043	23,16939
N4D95Gy	28	0,00	50,00	12,8750	19,28232
N4V40	24	0,00	1,00	,3158	,45785
N4V20	24	0,00	1,00	,3292	,47592
N4V100cc	27	0,00	100,00	14,1926	28,07438
NTD5Gy	28	2,000	57,000	38,81429	16,981989
NTDmedia	28	,60	45,00	18,0779	16,12652
NTD95Gy	28	0,00	20,00	2,8536	4,84168
NTVolumencc	2	0,000	176,000	88,00000	124,450793
NTV40	23	0,00	,82	,2426	,30357
NTV20	23	0,000	,900	,33217	,331730
NTV100cc	27	0,000	100,000	17,30481	33,070579
V20pulmoncc	12	0,0	300,0	107,600	109,5030
V20pul	26	0,00	,38	,1212	,08760
V20Corcc	11	0,00	26,00	5,9091	10,45423
V20Cor	25	0,000	,080	,01760	,027429
N válido (según lista)	0				

Tabla 33. Valores de los diferentes parámetros dosimétricos para cada volumen de estudio, en los casos de pacientes tratados con RDT3D, con una dosis de 50 Gy.

Prueba de muestras independientes										
		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	Para la diferencia	
									Inferior	Superior
VolPTVcc	Se han asumido varianzas iguales	,155	,695	1,364	117	,175	146,614575	107,498623	-66,280815	359,509966
	No se han asumido varianzas iguales			1,536	39,150	,133	146,614575	95,442311	46,412044	339,641195
VolAxilacc	Se han asumido varianzas iguales	,358	,551	2,148	117	,034	33,021055	15,373989	2,573674	63,468435
	No se han asumido varianzas iguales			2,393	38,508	,022	33,021055	13,798675	5,099190	60,942920
D5Gy	Se han asumido varianzas iguales	34,910	,000	-2,191	116	,030	-1,86450	,85081	-3,54964	-,17937
	No se han asumido varianzas iguales			-1,326	23,531	,198	-1,86450	1,40663	-4,77070	1,04169
DmediaGy	Se han asumido varianzas iguales	8,847	,004	1,295	116	,198	1,70792	1,31884	-,90422	4,32006
	No se han asumido varianzas iguales			,856	24,434	,400	1,70792	1,99429	-2,40423	5,82007
D95Gy	Se han asumido varianzas iguales	8,927	,003	-,815	116	,417	-2,60033	3,19026	-8,91904	3,71838
	No se han asumido varianzas iguales			-1,018	47,246	,314	-2,60033	2,55515	-7,73991	2,53926
V100	Se han asumido varianzas iguales	,862	,356	,382	93	,703	,019389	,050740	-,081371	,120148
	No se han asumido varianzas iguales			,350	28,786	,729	,019389	,055459	-,094074	,132851
V100cc	Se han asumido varianzas iguales	,010	,921	1,335	108	,185	100,84741	75,56090	-48,92740	250,62221
	No se han asumido varianzas iguales			1,413	37,398	,166	100,84741	71,39455	-43,75974	245,45455
N1D5Gy	Se han asumido varianzas iguales	,756	,387	,562	116	,576	57,69842	102,75236	-145,81558	261,21242
	No se han asumido varianzas iguales			1,143	94,753	,256	57,69842	50,48990	-42,54006	157,93690
N1DmediaGy	Se han asumido varianzas iguales	,619	,433	,740	116	,461	35,61453	48,12958	-59,71216	130,94122
	No se han asumido varianzas iguales			1,502	95,894	,137	35,61453	23,71859	-11,46717	82,69623
N1D95Gy	Se han asumido varianzas iguales	16,780	,000	2,392	116	,018	5,90468	2,46814	1,01622	10,79315
	No se han asumido varianzas iguales			4,434	115,977	,0001	5,90468	1,33163	3,26721	8,54215
N1V40	Se han asumido varianzas iguales	,012	,914	3,924	111	,0001	,25675	,06542	,12711	,38639
	No se han asumido varianzas iguales			3,948	27,956	,0001	,25675	,06504	,12352	,38998
N1V20	Se han asumido varianzas iguales	,756	,387	4,803	111	,0001	,32968	,06864	,19366	,46569
	No se han asumido varianzas iguales			4,551	26,374	,0001	,32968	,07245	,18087	,47849
N1V100cc	Se han asumido varianzas iguales	1,039	,310	,548	116	,585	21,40630	39,05682	-55,95066	98,76325
	No se han asumido varianzas iguales			1,117	94,249	,267	21,40630	19,16711	-16,64914	59,46174
N2D5Gy	Se han asumido varianzas iguales	17,248	,000	3,440	116	,001	9,44853	2,74676	4,00822	14,88884
	No se han asumido varianzas iguales			2,569	26,063	,016	9,44853	3,67856	1,88802	17,00904
N2DmediaGy	Se han asumido varianzas iguales	4,766	,031	1,233	116	,220	3,52061	2,85533	-2,13473	9,17596
	No se han asumido varianzas iguales			1,044	28,462	,305	3,52061	3,37146	-3,38046	10,42169
N2D95Gy	Se han asumido varianzas iguales	1,224	,271	-,400	116	,690	-,94392	2,36246	-5,62308	3,73524
	No se han asumido varianzas iguales			-,350	29,271	,729	-,94392	2,69729	-6,45828	4,57044
N2V40	Se han asumido varianzas iguales	,030	,863	2,738	109	,007	,1775879	,0648584	,0490407	,3061351
	No se han asumido varianzas iguales			2,536	25,989	,018	,1775879	,0700225	,0336518	,3215241
N2V20	Se han asumido varianzas iguales	4,732	,032	2,418	109	,017	,1745714	,0722030	,0314675	,3176754
	No se han asumido varianzas iguales			2,046	24,182	,052	,1745714	,0853319	-,0014749	,3506177

Tabla 34. Resultados de la T-student. Comparación entre los diferentes parámetros dosimétricos entre RDT2D y RDT3D en pacientes tratados con 50 Gy.

		Prueba de muestras independientes								
		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	Para la diferencia	
								Inferior	Superior	
N3D5Gy	Se han asumido varianzas iguales	,009	,925	,652	116	,515	2,97384	4,55898	-6,05580	12,00347
	No se han asumido varianzas iguales			,637	32,567	,529	2,97384	4,67061	-6,53338	12,48105
N3DmediaGy	Se han asumido varianzas iguales	2,066	,153	,335	116	,738	-1,22109	3,64519	-8,44084	5,99866
	No se han asumido varianzas iguales			-,297	29,620	,768	-1,22109	4,10621	-9,61160	7,16941
N3D95Gy	Se han asumido varianzas iguales	4,982	,028	-1,572	116	,119	-3,58089	2,27817	-8,09310	,93132
	No se han asumido varianzas iguales			-1,373	29,199	,180	-3,58089	2,60850	-8,91430	1,75252
N3V40	Se han asumido varianzas iguales	1,711	,194	,202	106	,841	,01502	,07447	-,13262	,16267
	No se han asumido varianzas iguales			,176	24,856	,862	,01502	,08554	-,16119	,19124
N3V20	Se han asumido varianzas iguales	2,045	,156	,038	106	,970	,00339	,08864	-,17234	,17912
	No se han asumido varianzas iguales			,034	25,175	,973	,00339	,10021	-,20293	,20970
N3V100cc	Se han asumido varianzas iguales	,263	,609	,197	116	,844	,20733	1,05073	-1,87377	2,28844
	No se han asumido varianzas iguales			,264	54,771	,793	,20733	,78579	-1,36756	1,78223
N4D5Gy	Se han asumido varianzas iguales	11,952	,001	-1,820	115	,071	-9,16078	5,03373	-19,13163	,81006
	No se han asumido varianzas iguales			-1,551	28,664	,132	-9,16078	5,90479	-21,24358	2,92201
N4DmediaGy	Se han asumido varianzas iguales	17,241	,000	-2,326	115	,022	-10,21973	4,39387	-18,92314	-1,51631
	No se han asumido varianzas iguales			-1,900	27,716	,068	-10,21973	5,37947	-21,24416	,80471
N4D95Gy	Se han asumido varianzas iguales	23,285	,000	-3,098	116	,002	-10,57718	3,41462	-17,34026	-3,81410
	No se han asumido varianzas iguales			-2,387	26,581	,024	-10,57718	4,43157	-19,67672	-1,47763
N4V40	Se han asumido varianzas iguales	17,566	,000	-2,412	106	,018	-2,1548	,08933	-,39257	-,03838
	No se han asumido varianzas iguales			-1,915	23,262	,068	-2,1548	,11252	-,44810	,01714
N4V20	Se han asumido varianzas iguales	12,318	,001	-2,073	106	,041	-2,0352	,09816	-,39813	-,00892
	No se han asumido varianzas iguales			-1,726	24,028	,097	-2,0352	,11791	-,44686	,03981
N4V100cc	Se han asumido varianzas iguales	11,125	,001	-2,160	115	,033	-11,31702	5,23995	-21,69636	-,93768
	No se han asumido varianzas iguales			-1,672	25,345	,107	-11,31702	6,77056	-25,25164	2,61759
NTD5Gy	Se han asumido varianzas iguales	,959	,330	,501	115	,617	465,29180	928,43141	-1373,75214	2304,33575
	No se han asumido varianzas iguales			1,016	93,013	,312	465,29180	457,76531	-443,73766	1374,32127
NTDmedia	Se han asumido varianzas iguales	20,607	,000	-1,042	115	,299	-3,05137	2,92720	-8,84959	2,74685
	No se han asumido varianzas iguales			-,806	26,664	,427	-3,05137	3,78622	-10,82463	4,72188
NTD95Gy	Se han asumido varianzas iguales	5,470	,021	-1,912	115	,058	-1,69093	,88437	-3,44269	,06084
	No se han asumido varianzas iguales			-1,480	26,687	,151	-1,69093	1,14239	-4,03620	,65435
NTVolumenc	Se han asumido varianzas iguales	1,981	,173	-,063	22	,950	-3,234682	50,949271	-108,897003	102,427639
	No se han asumido varianzas iguales			-,036	1,050	,977	-3,234682	89,090382	-1014,485863	1008,016499
NTV40	Se han asumido varianzas iguales	13,222	,000	-,017	107	,987	-,00100	,06003	-,12001	,11801
	No se han asumido varianzas iguales			-,013	21,623	,990	-,00100	,07699	-,16084	,15884
NTV20	Se han asumido varianzas iguales	12,686	,001	,502	104	,616	,034029	,067736	-,100294	,168352
	No se han asumido varianzas iguales			,397	21,880	,695	,034029	,085699	-,143756	,211814

Tabla 34 (cont.). Resultados de la T-student. Comparación entre los diferentes parámetros dosimétricos entre RDT2D y RDT3D en pacientes tratados con 50 Gy.

En ningún nivel ganglionar axilar se alcanza una dosis superior a los 50 Gy cuando el fraccionamiento utilizado es de 2Gy/fracción/día, ni superior a 40 Gy cuando el fraccionamiento utilizado es de 2,67 Gy/fracción /día. En los diferentes parámetros dosimétricos estudiados, los valores más altos fueron la D5 de los niveles 1, 2 y 3, (38,39 Gy, 35,90 Gy y 26,29 Gy de media respectivamente de la muestra global), pero con parámetro para la cobertura global del volumen bastante baja (Dosis media y D95).

4.4. CORRELACIONES

	Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3
D5 RDT2D	45,50 Gy	44,05 Gy	32,45 Gy
D5 RDT3D	31,21 Gy	27,68 Gy	20,069 Gy
Dosis media RDT2D	29,078 Gy	25,508 Gy	16,44 Gy
Dosis media RDT3D	14,86 Gy	15,18 Gy	10,2 Gy
D95 RDT2D	10,95 Gy	8,1 Gy	5,12 Gy
D95 RDT3D	4,46 Gy	6,2 Gy	4,49 Gy

Tabla 35. Valores medios de la D5, la Dosis media y la D95 para los niveles ganglionares 1, 2 y 3, según la técnica utilizada haya sido RDT2D o RDT3D.

4.4.a. Correlaciones observadas entre parámetros de la muestra completa (incluyendo tanto las pacientes tratadas con RDT2 como las tratadas mediante RDT3D)

Se observa una correlación lineal positiva entre el volumen mamario y el volumen axilar, a mayor volumen mamario, mayor volumen axilar en las 200 pacientes analizadas (correlación: 0,359, $p=0,0001$). No se observa ninguna correlación entre el volumen mamario y los parámetros dosimétricos estudiados en ninguno de los niveles ganglionares. Con respecto a las correlaciones entre los parámetros estudiados en los diferentes niveles ganglionares de la muestra completa se observa lo siguiente:

Nivel axilar 1

Se observa una correlación positiva débil entre el volumen axilar y D5 (correlación de 0,101, $p=0,037$) y volumen axilar y V40 (correlación de 0,162, $p=0,002$).

Nivel axilar 2

Se observa una correlación débil entre el volumen axilar y D5 (correlación de 0,185, $p=0,0001$), volumen axilar y Dosis media (correlación de 0,129, $p=0,007$) y volumen axilar y V40 (correlación de 0,210 $p=0,0001$).

Nivel axilar 3

Se observa una correlación débil entre el volumen axilar con los siguientes valores dosimétricos: D5 (correlación de 0,124, $p=0,01$), Dosis media (correlación de 0,099, $p=0,038$), V20 (correlación de 0,117, $p=0,024$) y V40 (correlación de 0,174, $p=0,001$).

Nivel axilar 4

Se observa una correlación muy débil entre el volumen axilar y el V40 (correlación de 0,0137, $p=0,017$).

Nivel axilar total

Se observa una correlación débil entre el volumen axilar y los valores dosimétricos, D5 (correlación de 0,118, $p=0,014$), Dosis media (correlación de 0,118, $p=0,014$) y V40 (correlación de 0,165, $p=0,001$). Las correlaciones mencionadas que resultan estadísticamente significativas, son resumidas en la siguiente tabla.

Parámetro 1	Parámetro 2	Correlación	P
Volumen axilar	N1D5	0,101	0,037
Volumen axilar	N1V40	0,162	0,002
Volumen axilar	N2D5	0,185	0,001
Volumen axilar	N2DM	0,129	0,007
Volumen axilar	N2V40	0,210	0,001
Volumen axilar	N3D5	0,124	0,01
Volumen axilar	N3DM	0,099	0,038
Volumen axilar	N3V20	0,117	0,024
Volumen axilar	N3V40	0,0137	0,017
Volumen axilar	NTD5	0,118	0,014
Volumen axilar	NTDM	0,118	0,014
Volumen axilar	NTV40	0,165	0,001
Volumen axilar	Volumen mamario	0,359	0,0001

Tabla 36. Resumen de las correlaciones estadísticamente significativas en la muestra completa.

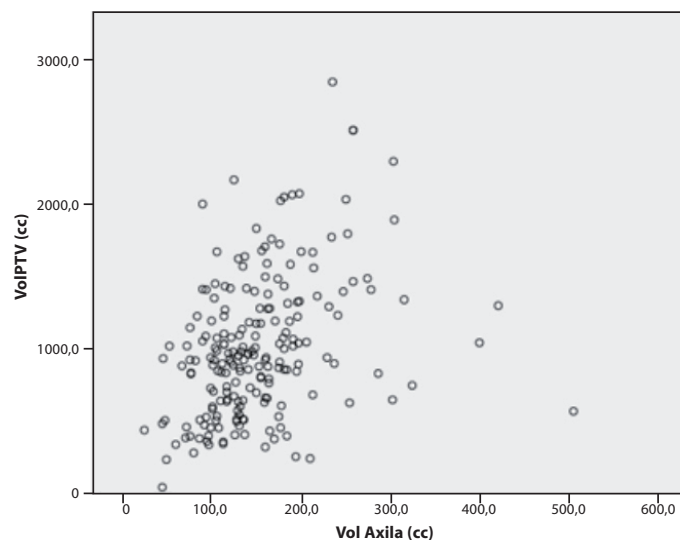


Gráfico 11. Gráfica de dispersión entre el volumen del PTV y el volumen axilar de las pacientes de la muestra completa.

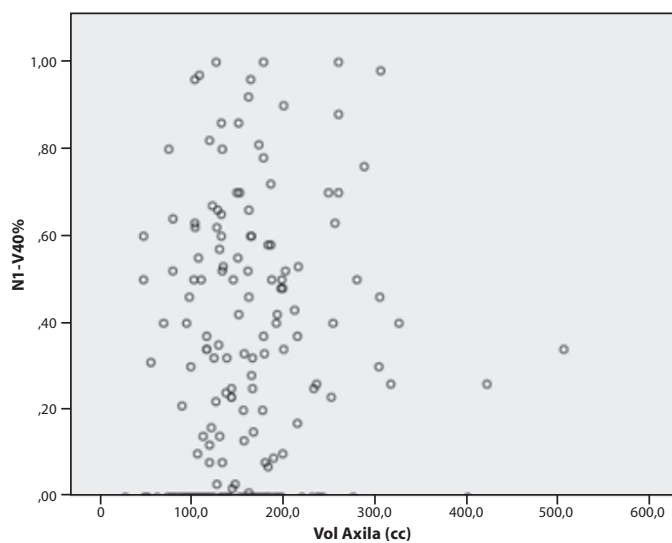


Gráfico 12. Gráfica de dispersión entre N1V40 y el volumen axilar de la muestra completa.

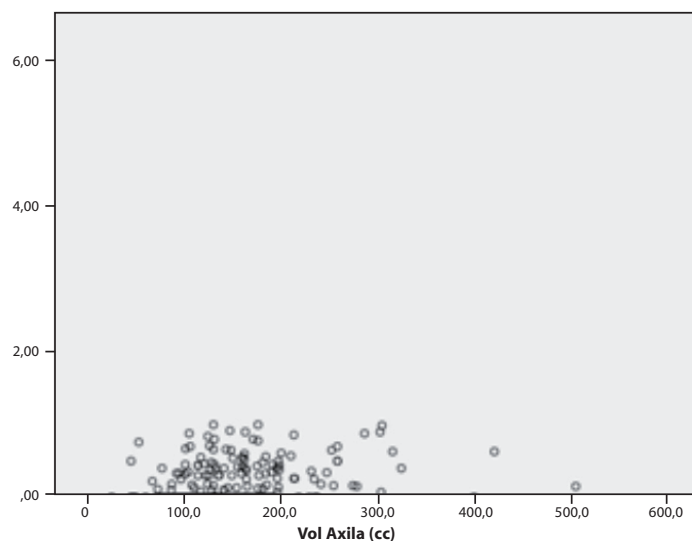


Gráfico 13. Gráfica de dispersión entre N3V40 y el volumen axilar de la muestra completa

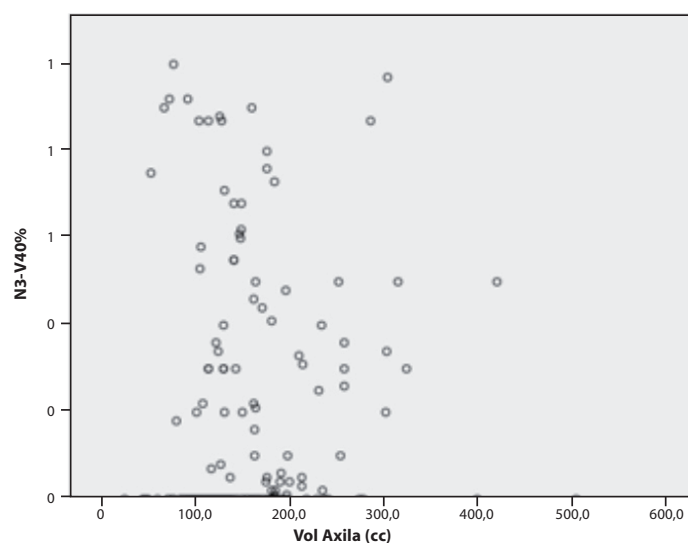


Gráfico 14. Gráfica de dispersión entre N3V40 y el volumen axilar de la muestra completa.

4.4.b. Correlaciones observadas entre parámetros de las pacientes tratadas con RDT2D

De las 100 pacientes tratadas con RDT2D, se observa una correlación lineal positiva entre el volumen de PTV y el volumen axilar (correlación:0,461, $p=0,0001$) y la D5 del nivel 3 (correlación:0,219, $p=0,029$).

El volumen axilar presenta una correlación lineal positiva, además de con el volumen mamario, con el V100 del PTV (correlación:0,327 $p=0,0001$), y la D5 del nivel 4 (correlación:0,302, $p=0,02$).

Además de las mencionadas, se establecen otras correlaciones entre las dosis del PTV y los diferentes niveles ganglionares. Cabe destacar que a mayor cobertura del PTV, entendida como a mayor D95 del PTV, se observa una mayor cobertura del nivel axilar 1 (mayor V40 (correlación:0,246 $p=0,015$), y V20 (correlación:0,206, $p=0,042$)).

También se observa que a mayor cobertura del PTV mamario, según su dosis media, se da una mayor cobertura del nivel axilar 1 según los parámetros D95 y V40 (correlación: 0,236, $p=0,018$, y correlación: 0,290, $p=0,04$, respectivamente), y del nivel axilar 2 según los parámetros D5 y dosis media (correlación: 0,418, $p=0,0001$, y correlación: 0,237, $p=0,017$, respectivamente).

De igual manera se observa que a mayor cobertura del nivel ganglionar 1, entendida como su D95, además de una mayor cobertura de dosis de otros parámetros de este mismo nivel ganglionar (mayor V40 (correlación:0,726, $p=0,0001$), V20 (correlación: 0,627, $p=0,0001$)), se observan en el nivel axilar 2 una mayor dosis media (correlación:0,320, $p=0,001$ y D95 (correlación:0,481, $p=0,0001$) y del nivel axilar 3 (mayor D5 (correlación:0,265, $p=0,008$), Dosis media (correlación:0,288, $p=0,004$), D95 (correlación:0,233, $p=0,020$), V40 (correlación:0,306, $p=0,003$) y V100 (correlación:0,232, $p=0,016$)). También existe una relación lineal positiva entre la D95 del nivel 1 y la cobertura del PTV mamario, de manera que a mayor cobertura del nivel axilar 1, aumenta la cobertura de la glándula mamaria en los parámetros D5 del PTV (correlación: 0,244, $p=0,014$), Dosis media del PTV (correlación: 0,236, $p=0,018$) y V100 del PTV (correlación: 0,236, $p=0,024$).

Con respecto a los niveles ganglionares 2 y 3, no se observa una relación con el aumen-

to de la cobertura del PTV mamario.

Las correlaciones mencionadas que resultan estadísticamente significativas en los casos de las pacientes tratadas con RDT2D son resumidas en la siguiente tabla.

Parámetro 1	Parámetro 2	Valor de Correlación	P
Volumen PTV mamario	Volumen axilar	0,461	0,0001
Volumen PTV mamario	N3D5	0,219	0,029
Volumen axilar	PTV100	0,327	0,0001
Volumen axilar	N4D5	0,302	0,02
PTVD95	N1V40	0,246	0,015
PTVD95	N1V20	0,206	0,042
PTVDM	N1D95	0,236	0,018
PTVDM	N1V40	0,290	0,04
PTVDM	N2D5	0,418	0,001
PTVDM	N2DM	0,237	0,017
N1D95	N1V40	0,726	0,0001
N1D95	N1V20	0,627	0,001
N1D95	N2DM	0,320	0,0001
N1D95	N2D95	0,481	0,001
N1D95	N3D5	0,265	0,008
N1D95	N3DM	0,288	0,004
N1D95	N3D95	0,233	0,020
N1D95	N3V40	0,306	0,003
N1D95	N3V100	0,232	0,016
N1D95	PTVD5	0,244	0,014
N1D95	PTV100	0,236	0,024

Tabla 37. Correlaciones estadísticamente significativas entre los parámetros estudiados en los casos de RDT2D.

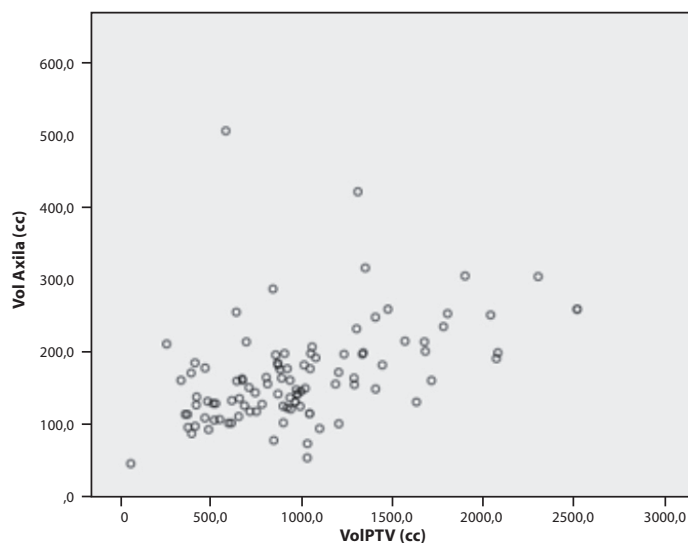


Gráfico 15. Gráfica de dispersión entre el volumen axilar y el volumen mamario (PTV) de las pacientes tratadas con RDT2D.

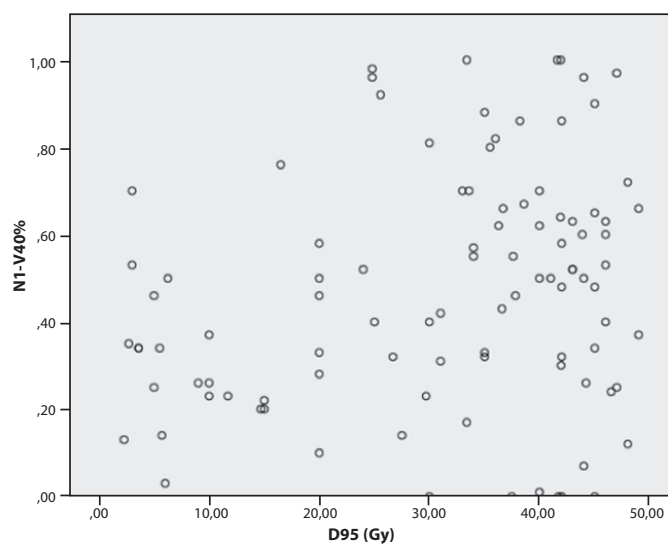


Gráfico 16. Gráfica de dispersión entre el PTVD95 (D95 del volumen mamario) y el N1V40 de las pacientes tratadas con RDT2D.

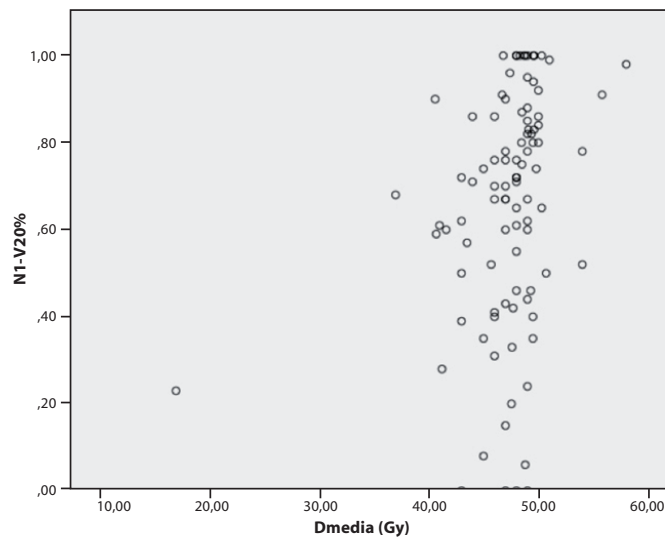


Gráfico 17. Gráfica de dispersión entre el N1V20 y el PTVDM de las pacientes tratadas con RDT2D.

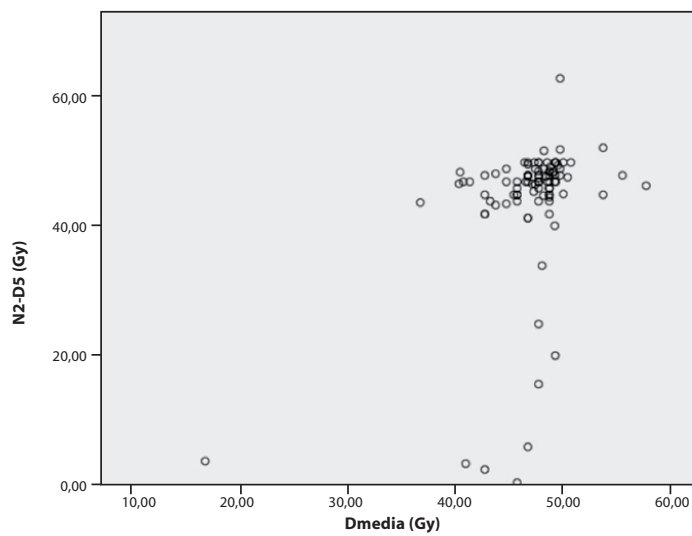


Gráfico 18. Gráfica de dispersión entre el N2D5 y el DMPTV de las pacientes tratadas con RDT2D.

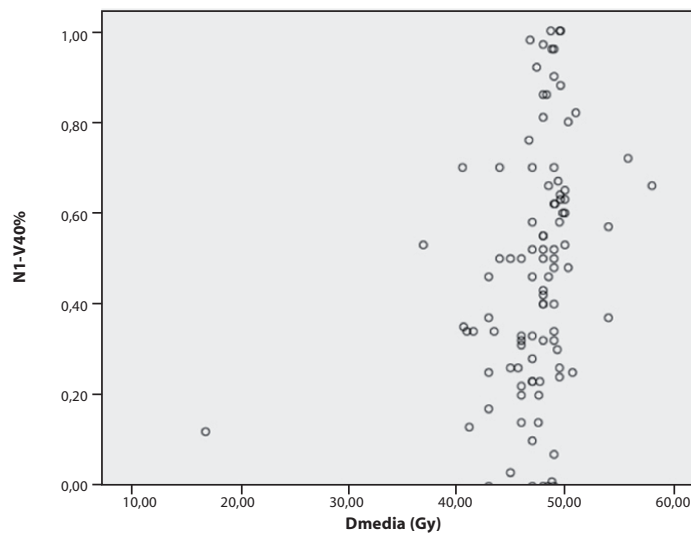


Gráfico 19. Gráficas de dispersión entre N1V40 y PTVDM de las pacientes tratadas con RDT2D.

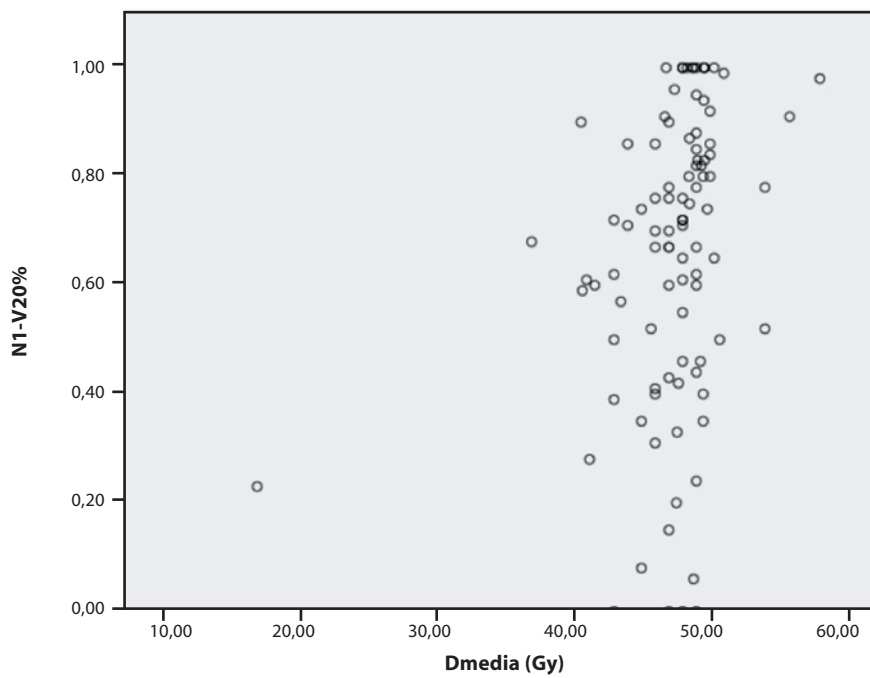


Gráfico 20. Gráfica de dispersión entre el N1V20 y el PTVDM para las pacientes tratadas con RDT2D.

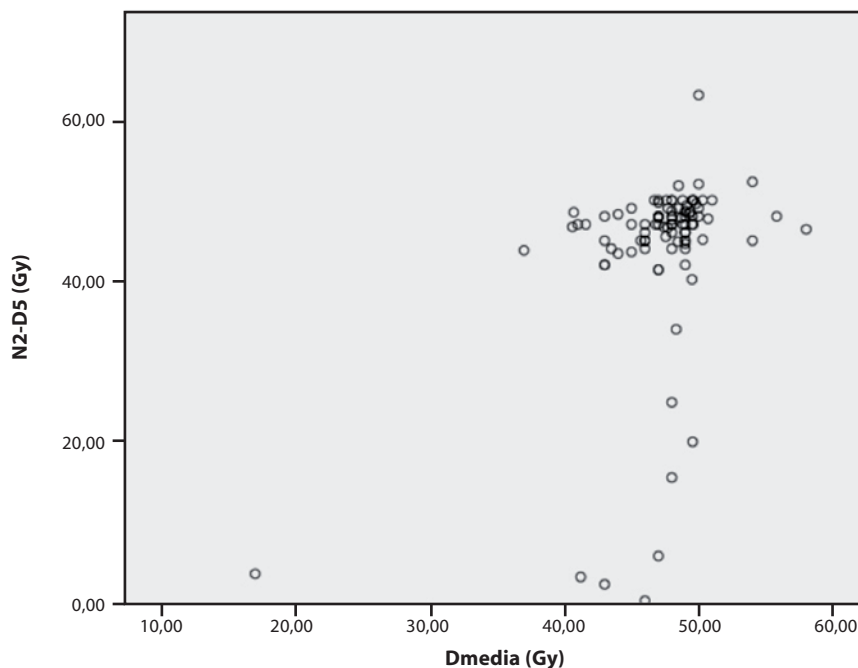


Gráfico 21. Gráfica de dispersión entre el N2D5 y el DMPTV para las pacientes tratadas con RDT2D

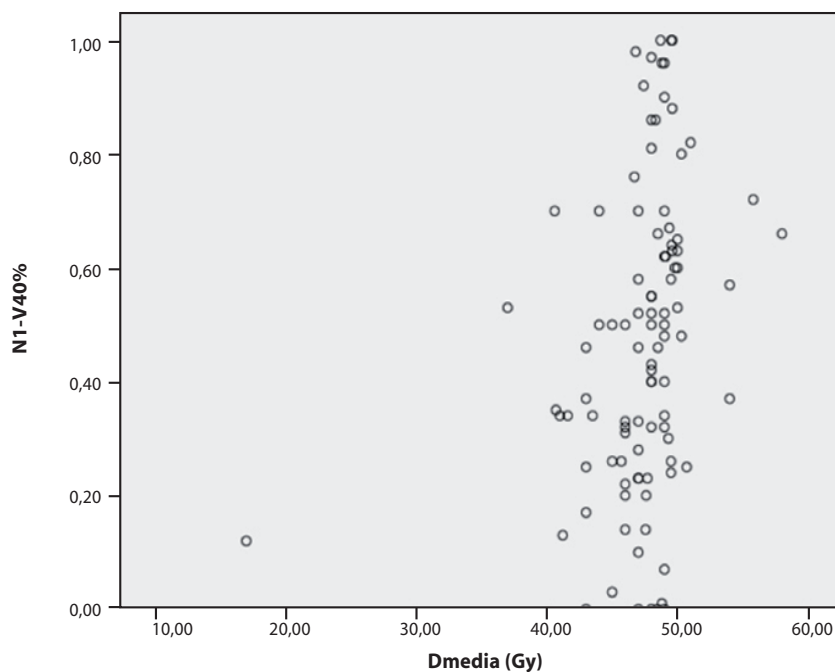


Gráfico 22. Gráfica de dispersión entre el N1V40 y el PTVDM para las pacientes tratadas con RDT2D.

4.4.c. Correlaciones observadas entre parámetros de las pacientes tratadas con RDT3D

De las 100 pacientes tratadas con RDT3D, también se observa una correlación lineal positiva entre el volumen axilar y el volumen del PTV mamario, aunque más débil que en los casos de RDT2D (correlación: 0,283, $p=0,017$). Con respecto al volumen axilar, además de una correlación lineal positiva con el volumen del PTV mamario, se observa una correlación con la dosis media del PTV mamario (correlación: 0,307, $p=0,01$), y el D95 del PTV mamario (correlación: 0,328, $p=0,006$). Además también se relaciona en un mayor grado con la dosis recibida en los niveles axilares 1 y 2 en los parámetros V100 para el nivel 1 (correlación: 0,604, $p=0,0001$) y V40 para el nivel 2 (correlación: 0,413, $p=0,001$). También es interesante destacar que el volumen axilar presenta una relación con el V20 del corazón (correlación: 0,413, $p=0,001$).

Al analizar las relaciones entre la cobertura del volumen mamario y el resto de parámetros dosimétricos, se observa que al aumentar aquélla, en términos de dosis media del PTV y D95 del PTV, existe una relación lineal positiva con la dosis recibida en los niveles ganglionares 1, 3 y 4. De esta manera la dosis media del PTV se correlaciona con el V100 del nivel 1 (correlación: 0,393, $p=0,001$), la dosis media del nivel 3 (correlación: 0,401, $p=0,001$), el V40 del nivel 3 (correlación: 0,463, $p=0,0001$), la dosis media del nivel 4 (correlación: 0,315, $p=0,008$), la D95 del nivel 4 (correlación: 0,371, $p=0,002$), el V40 del nivel 4 (correlación: 0,407, $p=0,001$), el V20 del nivel 4 (correlación: 0,282, $p=0,018$). Lo mismo ocurre con la D95 del PTV mamario que se relaciona de forma lineal positiva con la D5 del nivel 1 (correlación: 0,247, $p=0,039$), la D95 del nivel 3 (correlación: 0,273, $p=0,022$) y el V40 del nivel 3 (correlación: 0,267, $p=0,026$).

Las correlaciones mencionadas que resultan estadísticamente significativas son resumidas en la siguiente tabla.

Parámetro 1	Parámetro 2	Valor de Correlación	P
Volumen axilar	Volumen PTV mamario	0,283	0,017
Volumen axilar	PTVDM	0,307	0,01
Volumen axilar	PTVD95	0,328	0,006
Volumen axilar	N1V100	0,604	0,001
Volumen axilar	N2V40	0,413	0,001
Volumen axilar	V20 corazón	0,413	0,001
PTVDM	N1V100	0,393	0,001
PTVDM	N3DM	0,401	0,001
PTVDM	N3V40	0,463	0,001
PTVDM	N4DM	0,315	0,008
PTVDM	N4D95	0,371	0,002
PTVDM	N4V40	0,407	0,001
PTVDM	N4V20	0,282	0,018
PTVD95	N1D5	0,247	0,039
PTVD95	N3D95	0,273	0,022
PTVD95	N3V40	0,267	0,026

Tabla 38. Correlaciones estadísticamente significativas entre los parámetros estudiados en los casos de RDT3D.

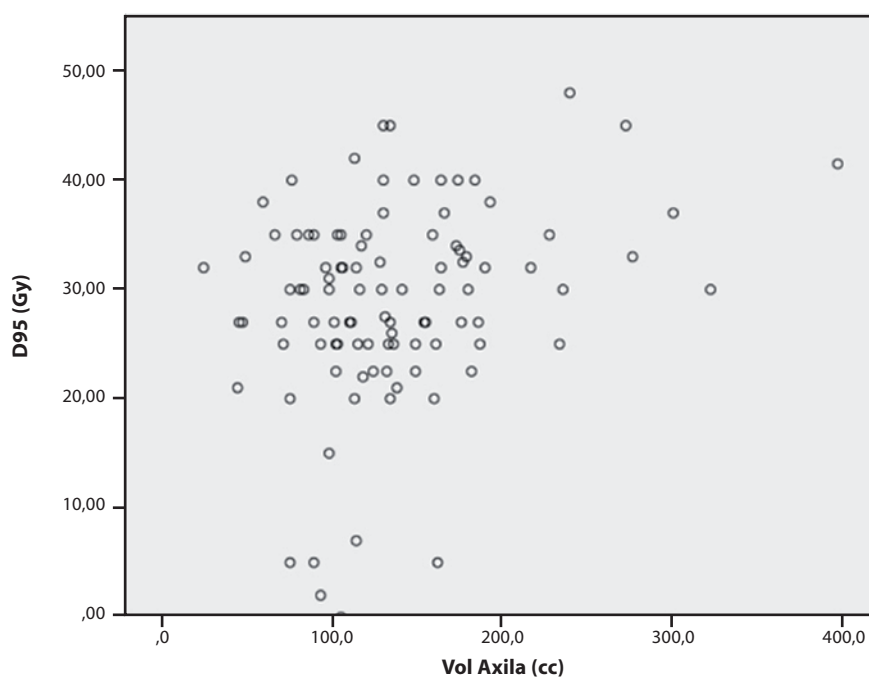


Gráfico 23. Gráfica de dispersión entre el volumen axilar y PTVD95 en las pacientes tratadas con RDT3D.

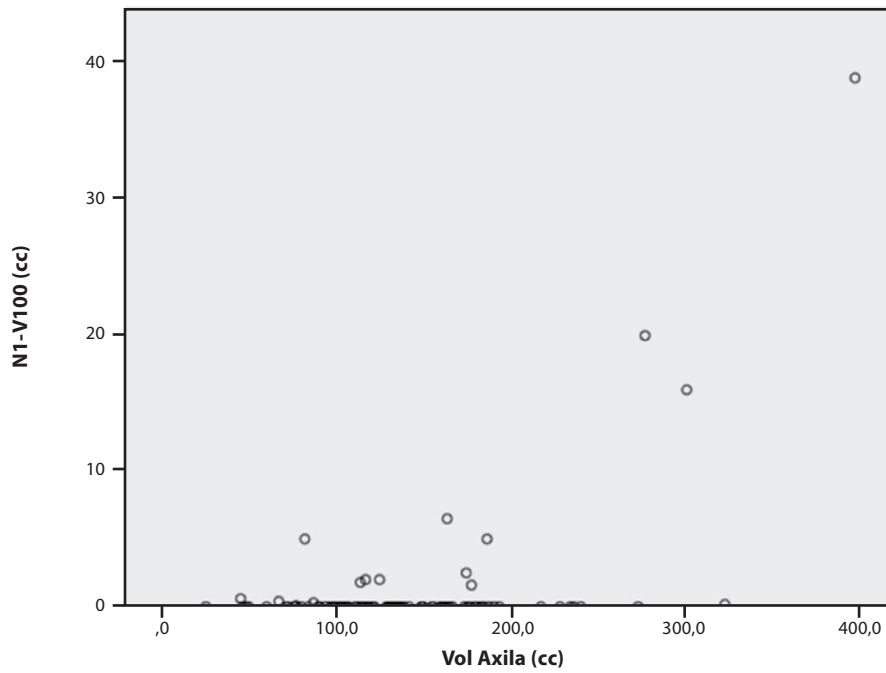


Gráfico 24. Gráfica de dispersión entre el volumen axilar y el N1V100 de las pacientes tratadas con RDT3D.

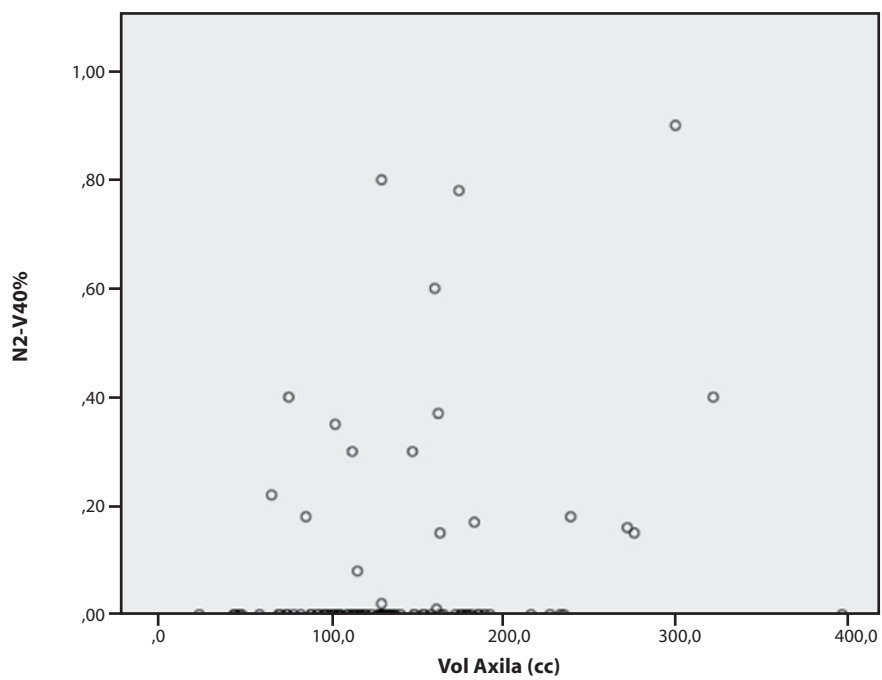


Gráfico 25. Gráfica de dispersión entre el volumen axilar y el N2V40 en las pacientes tratadas con RDT3D.

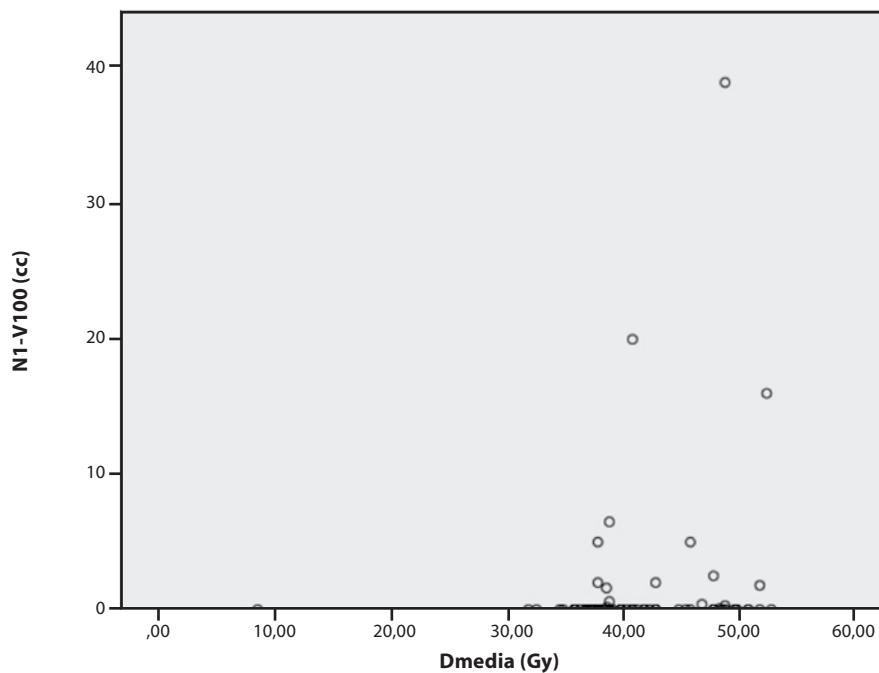


Gráfico 26. Gráfica de dispersión entre la PTVDM y el N1V100 de las pacientes tratadas con RDT3D.

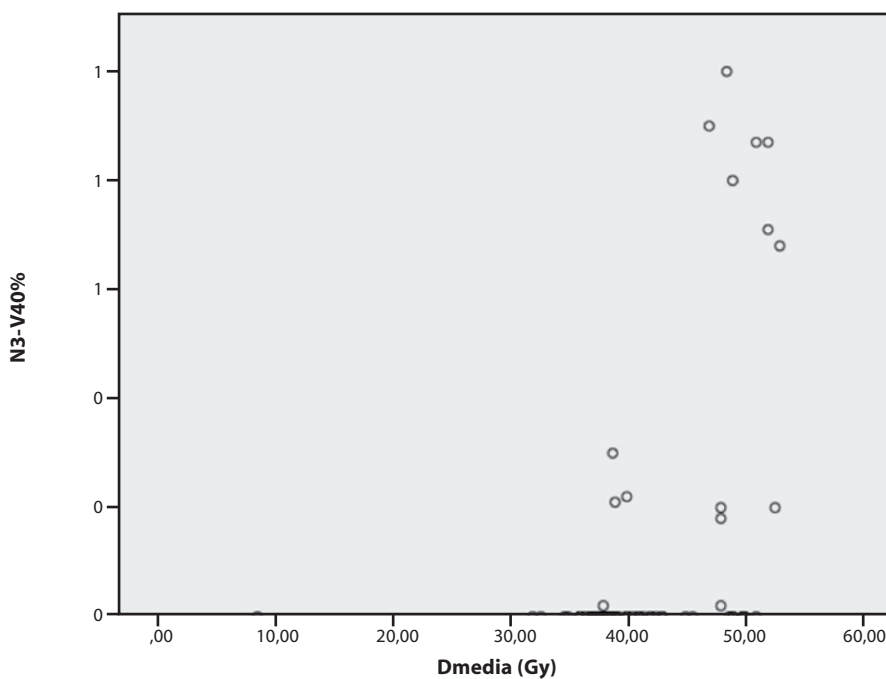


Gráfico 27. Gráfica de dispersión entre el PTVDM y el N3V40 en las pacientes tratadas con RDT3D.

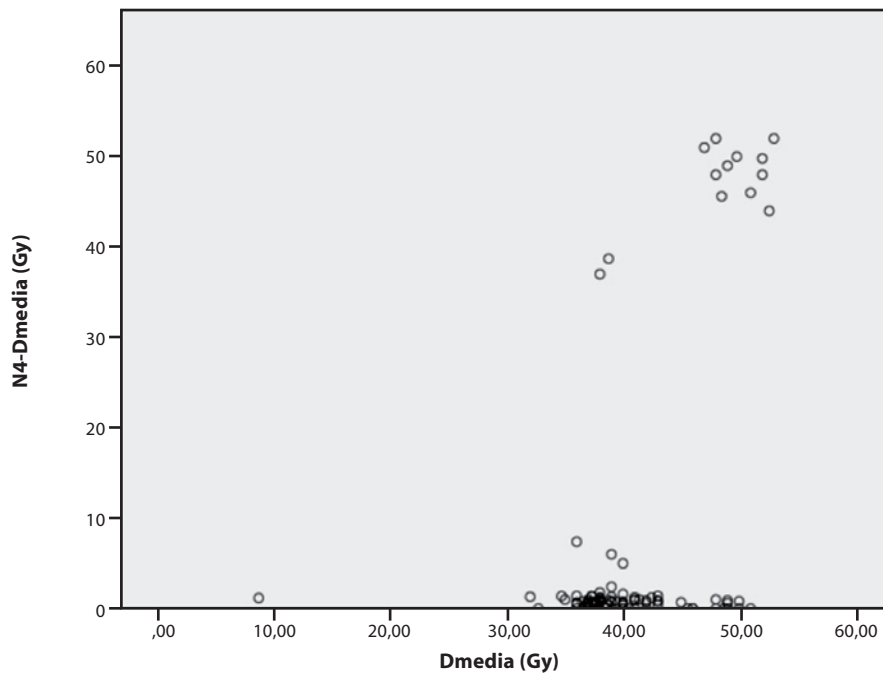


Gráfico 28. Gráfica de dispersión entre el PTVDM y el N4DM en las pacientes tratadas con RDT3D.

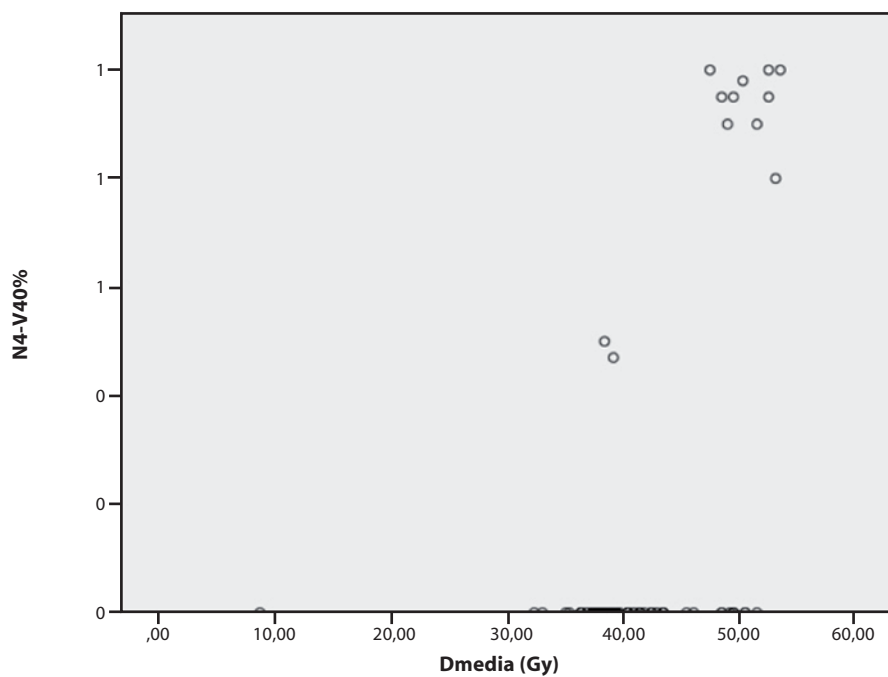
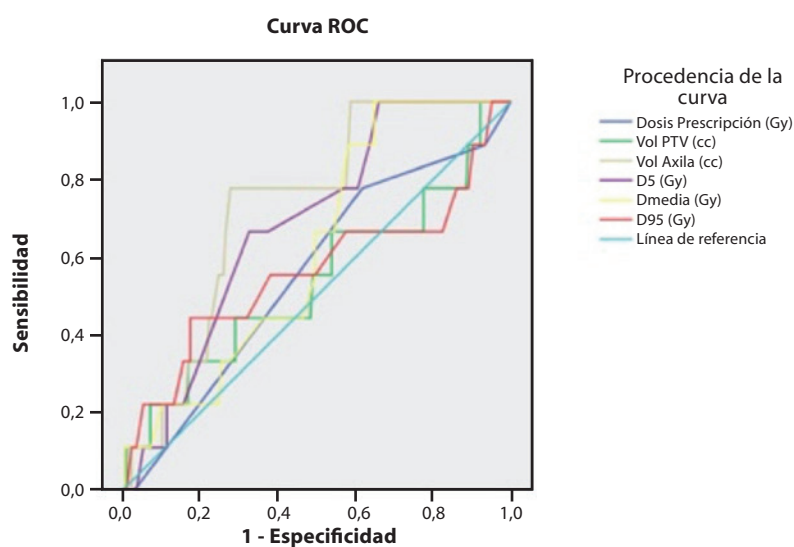


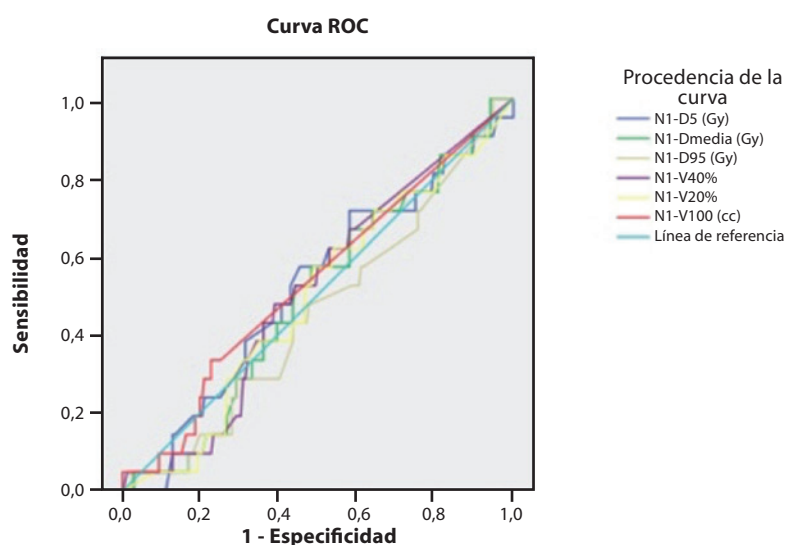
Gráfico 29. Gráfica de dispersión entre el PTVDM y el N4V40 en las pacientes tratadas con RDT3D.

4.5. CARÁCTER PRONÓSTICO DE LA DOSIS DE RADIOTERAPIA INCIDENTAL SOBRE LA AXILA EN RELACIÓN CON LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

Para los valores dosimétricos no se encuentran valores con una sensibilidad y especificidad significativos a partir de los cuales poder interpretar posibles diferencias en recidiva o éxitus. De manera que no se pudieron definir valores dosimétricos a partir de los cuales poder buscar diferencias en los eventos (recidiva o éxitus). A continuación se presentan las diferentes curvas de ROC.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Gráfico 30. Curvas ROC: niveles ganglionares y recidiva.

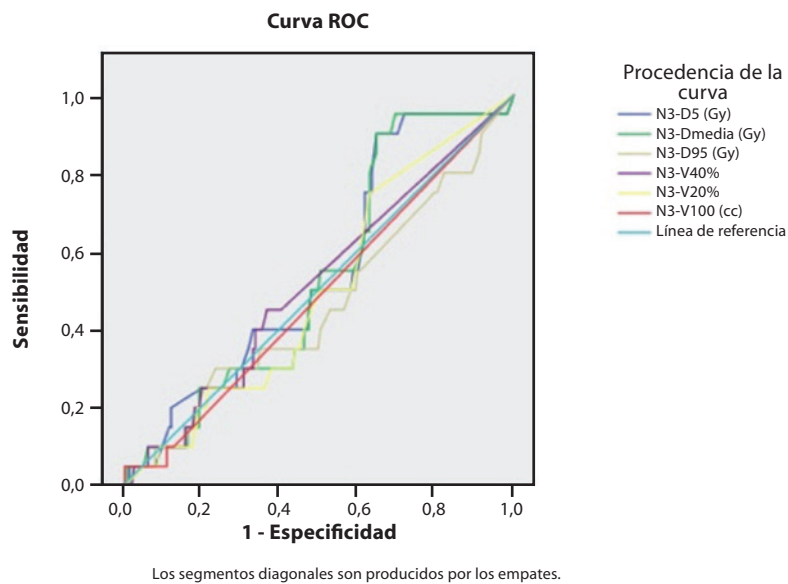
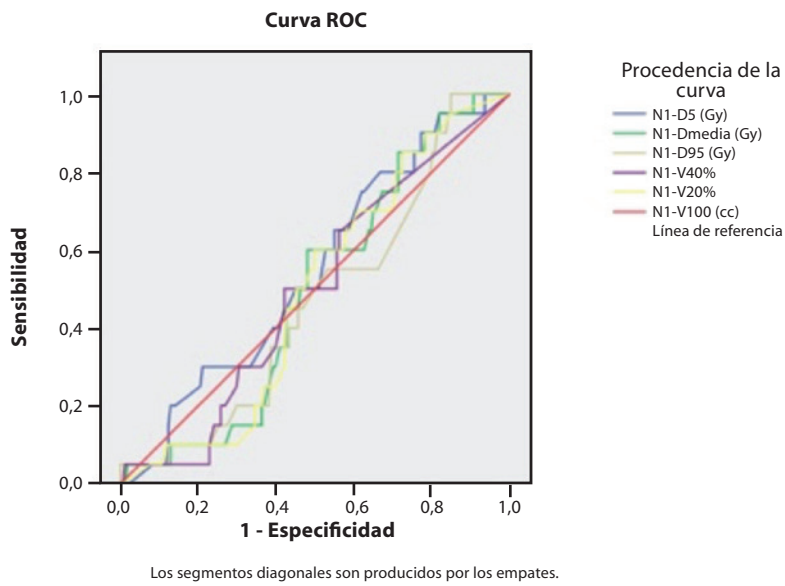
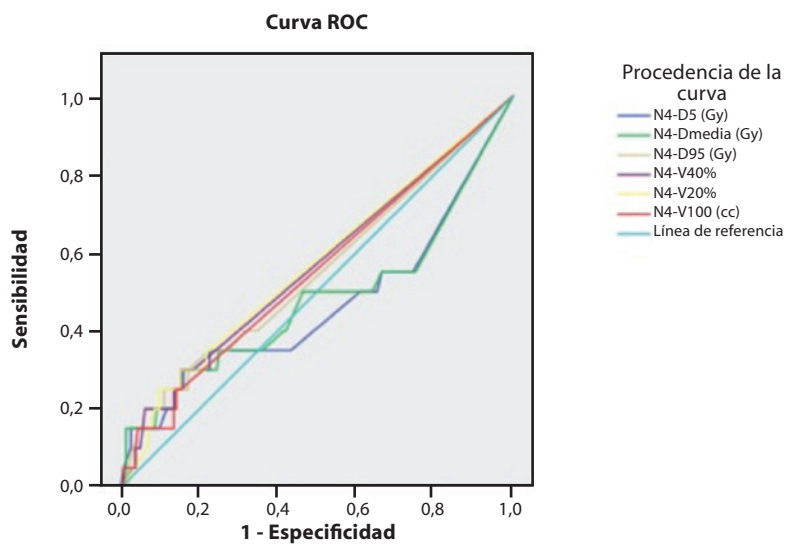
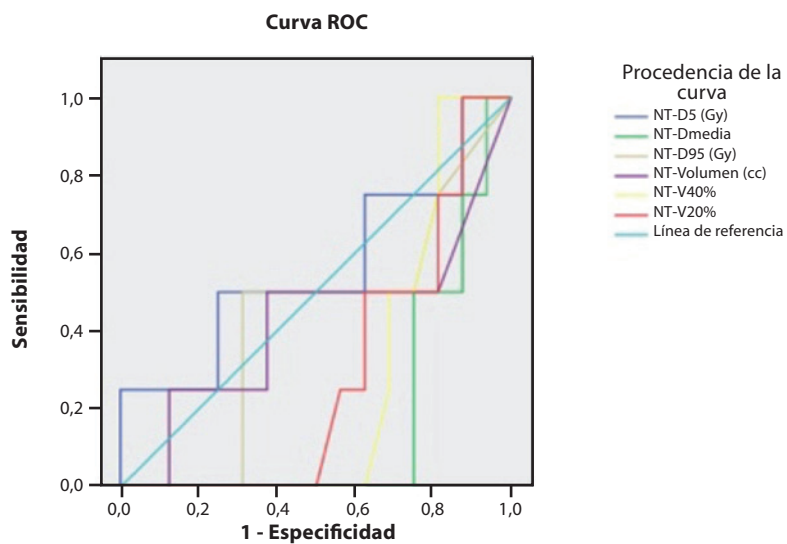


Gráfico 31. Curvas ROC: niveles ganglionares y recidiva.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Gráfico 32 Curvas ROC: niveles ganglionares y recidiva.

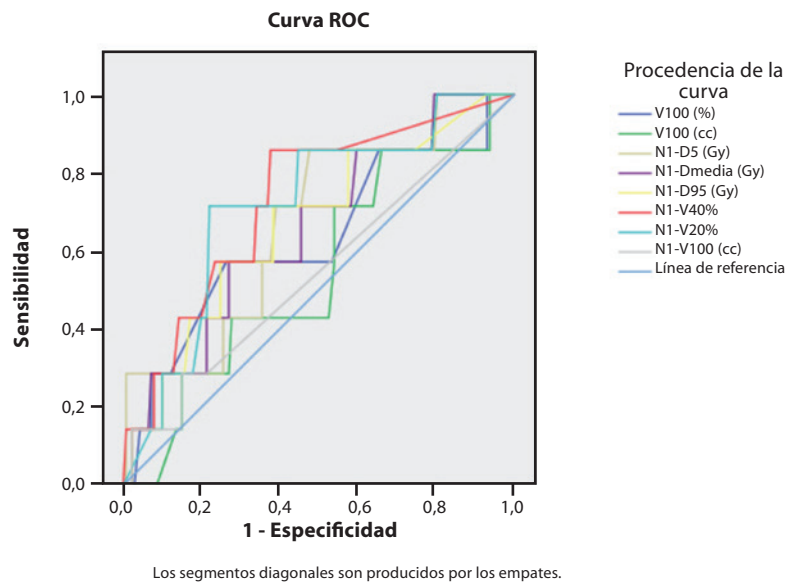
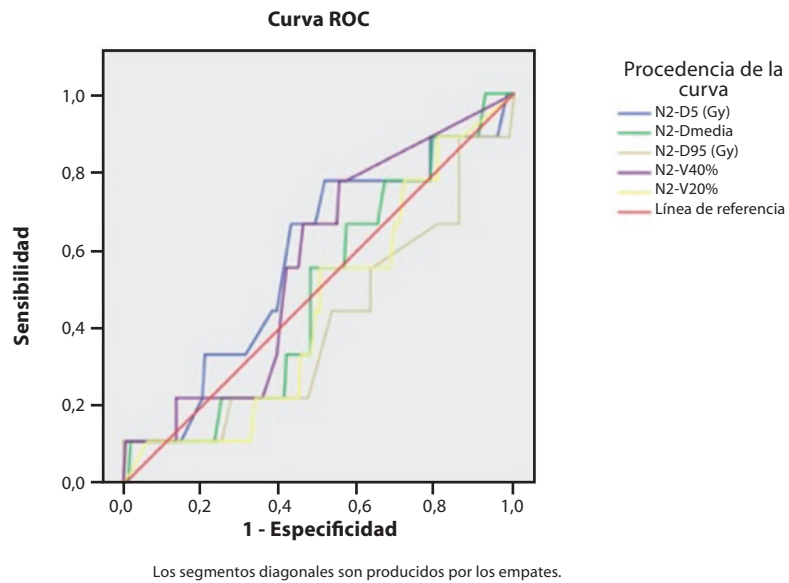


Gráfico 33. Curvas ROC: niveles ganglionares y Éxitus.

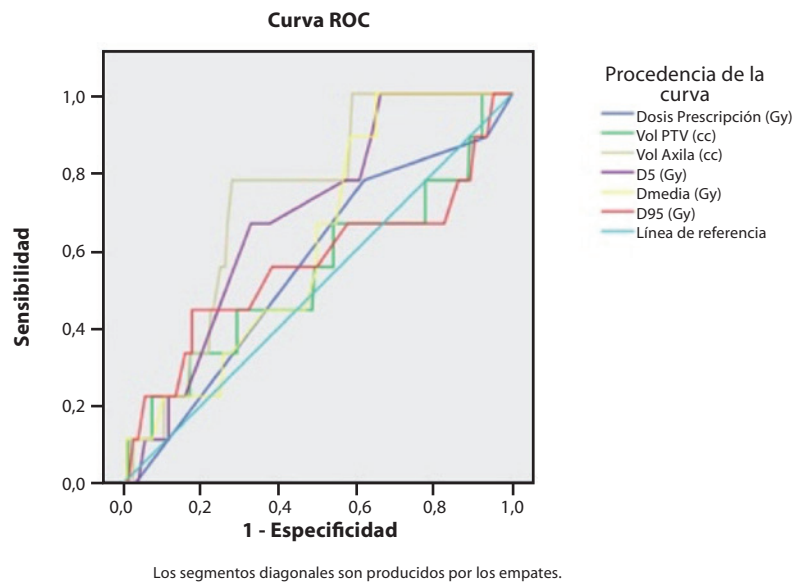
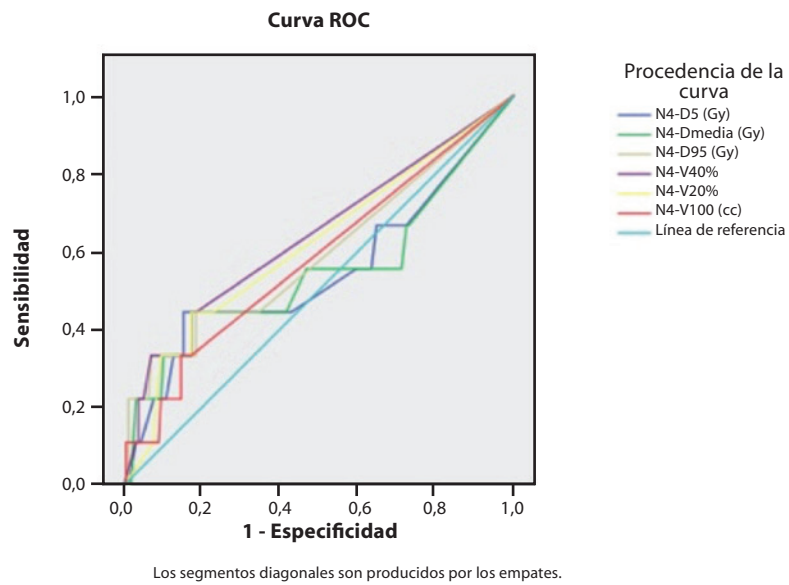
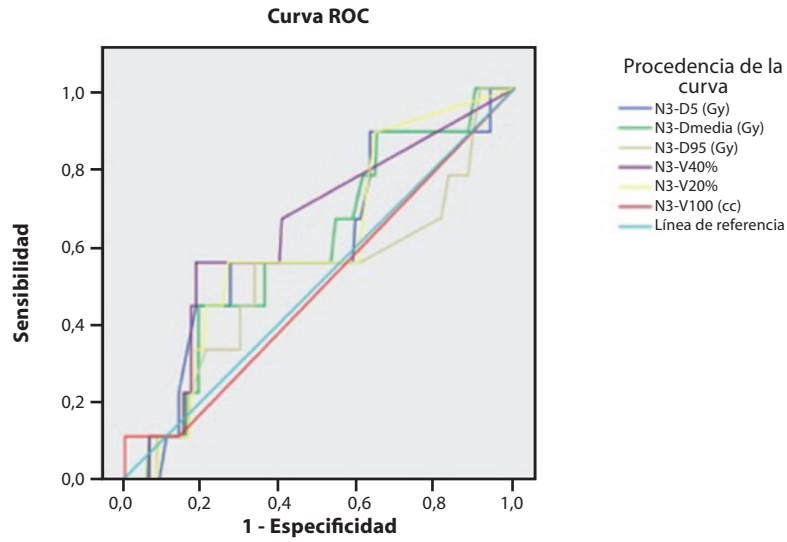
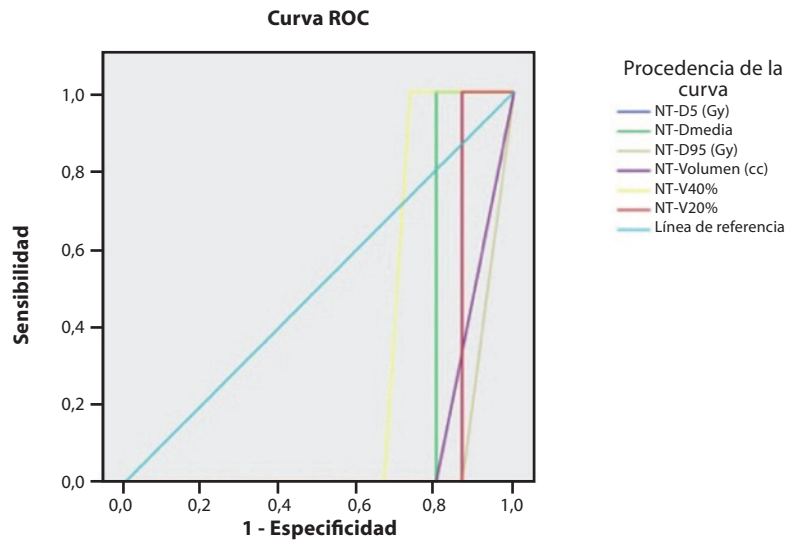


Gráfico 34. Curvas ROC: niveles ganglionares y Éxitus.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Gráfico 35. Curvas ROC: niveles ganglionares y Éxitus.

5. Discusión

Diferencias dosimétricas de la irradiación incidental axilar, según la técnica de radioterapia utilizada, en pacientes con carcinoma de mama tratadas con radioterapia dirigida sobre la glándula mamaria.

5. DISCUSIÓN

El papel de la radioterapia en el tratamiento del cáncer de la glándula mamaria y su beneficio, en cuanto a control local y supervivencia cáncer específica, actualmente es innegable (130, 165). En este contexto el tratamiento de la axila ha sido un tema que ha preocupado durante décadas, especialmente desde la posibilidad de abordajes quirúrgicos más conservadores con la BSGC, convirtiéndose en un tema importante de investigación, debido a las dudas existentes en torno al destino y prescripción de dosis de irradiación.

El ensayo NSABP-B32 demostró que la linfadenectomía axilar (LA) no beneficiaba a las pacientes con GC negativo (166, 167) pero existen dudas acerca de si la LA es necesaria en todos los casos de GC metastásico (170, 171, 174, 175, 185, 187). Los datos de la literatura muestran que, en aproximadamente el 60% de las pacientes, el GC es el único metastásico, por lo que la LA podría ser innecesaria. A pesar de que el estudio molecular de la axila muestra mayores tasas de afectación que el estudio convencional (encontrando que este infradiagnóstico puede rondar el 80%), las tasas de recidiva axilar oscilan alrededor del 1% a los 5 años (203, 204), lo cual cuestiona la indicación sistemática de la LA en todos los casos con ganglios centinela metastásico y sugiere la posibilidad de seleccionar un grupo de bajo riesgo en el que podría evitarse la cirugía axilar (204, 205).

El ensayo ACOSOG Z0011 concluye que la LA no ofrece beneficio a las pacientes de bajo riesgo con uno o 2 GC metastásicos en los que se realiza cirugía conservadora y se administra tratamiento sistémico, datos que han sido confirmados en estudios posteriores (176). Sin embargo este estudio ha sido muy cuestionado por su metodología y sesgos en la selección de pacientes de buen pronóstico (T1-T2, cN0), y donde se destaca la potencial importancia de la radioterapia para eliminar la enfermedad residual axilar en su entrada hacia la mama a través del tangencial externo. Con respecto al hecho de poder evitar la LA, han sido descritos diferentes nomogramas predictivos para la afectación ganglionar axilar interesantes pero poco concluyentes hasta el momento (206, 207).

La carga tumoral total (CTT) es un concepto derivado del estudio molecular del GC y estima el contenido tumoral de la metástasis de manera más precisa que considerar la medición en milímetros de la metástasis, sobre el corte histológico. Se define la CTT como la suma del número de co-

pías de ARNm de la citoqueratina 19 de los ganglios centinelas positivos y ha sido identificada por algunos autores como el factor independiente predictivo de metástasis en los ganglios axilares no centinela de mayor potencia (101, 208).

La inclusión de la CTT en el modelo predictivo de afectación axilar mejora los valores del área bajo la curva ROC (AUC) permitiendo una mejor individualización diagnóstica y terapéutica (209, 210). Hasta donde se conoce, hay muy pocos modelos predictivos que incluyan la CTT. Peg *et al* (101), tras estudiar un total de 697 pacientes con BSGC y LA, proponen un punto de corte de 15.000 copias para indicar la LA, independientemente del número de ganglios centinela examinados, con un valor predictivo negativo del 85%, alcanzando valores AUC de 0,71. Piñero *et al* (180), tras analizar 726 pacientes en 23 centros siguiendo los criterios del Z0011, proponen un punto de corte de 10.000 copias como valor predictivo de 2 o más ganglios adicionales, valor a partir del cual se observa un cambio en la pendiente para sensibilidad y especificidad para la afectación de los ganglios no centinela en la LA. Ambos autores encuentran diferencias entre la afectación de los ganglios axilares no centinela y la sobreexpresión de Her2 en el tumor primario, siendo el riesgo mayor para estos tumores que para los luminales A. En este sentido también se ha establecido la carga tumoral como un factor pronóstico independiente (101).

Por otra parte, se ha descrito que la tasa de metástasis axilares no centinelas varía en relación al inmunofenotipo tumoral (101, 209). Bernet *et al* (78) incluyen el inmunofenotipo tumoral en los modelos predictivos, según las recomendaciones del “12th ST Gallen International Breast Cancer Conference Expert Panel”, el cual recomienda su aplicación para la clasificación del subtipo molecular a la hora de planificar las decisiones acerca de la terapia sistémica (211) y propone los siguientes grupos: grupo «HR positivo» (luminal A and luminal B), «HER2 amplified» y «triple negativo». En el análisis del estudio de Bernet (78) se describe el punto de corte de la CTT cuya densidad de función de los casos positivos estuviera por encima de la densidad de función de los negativos para cada inmunofenotipo tumoral. La tabla 1 muestra los valores de corte de CTT para cada inmunofenotipo tumoral en log (#/ L). Para cada corte, ha sido extraída la sensibilidad (LA+) y especificidad (LA-) sobre los casos de cada inmunofenotipo tumoral incluidos en la muestra. El punto de corte para cada inmunofenotipo

tumoral se ha seleccionado como el primer valor donde la función de densidad de probabilidad de LA+ es mayor que la función de densidad de LA-. **Tabla 39.**

	Corte	Sensibilidad	Especificidad
Todos	17.000	0,5625	0,6531
A	15.661	0,5185	0,6444
B	25.415	0,6038	0,6404
BH	6.426	0,8333	0,5128
TN	2.400	1	0,6667
HER2	3.6	0,8	0,778

Tabla 39. Valores de corte para la CTT para cada subgrupo molecular. Bernet L. *et al* (78).

A la luz de las evidencias publicadas, queda patente que existen varios factores que determinan la probabilidad de afectación axilar en pacientes con axila clínicamente negativa con BSGC afecta, y en las diferentes publicaciones se destaca, la importancia tanto de la CTT como del subgrupo molecular o inmunofenotipo tumoral como factores predictores de afectación ganglionar.

Actualmente no existe un estándar establecido para evitar la LA de forma generalizada, ni cuál debe ser la modalidad de radioterapia que ha de administrarse en los casos que no se realiza LA (radioterapia intencional o incidental sobre la axila). En la toma de decisiones futuras, tanto para evitar la LA como para decidir sobre el tipo y modalidad de radioterapia a realizar (incidental o dirigida sobre la axila), tendrán un importante peso tanto la CTT como el inmunofenotipo tumoral con mucha probabilidad, debido a que ya son conocidos como factores pronósticos de impacto en el carcinoma mamario (101, 180, 208, 209, 210). Aún así, hoy por hoy hacen falta estudios que clarifiquen estos interrogantes.

Actualmente existen 2 ensayos clínicos españoles abiertos que ayudarán a resolver parte de estas dudas: OPTIMAL y OPTIMAL IIa.

El ensayo OPTIMAL es un estudio prospectivo, en pacientes afectas de carcinoma de mama con cirugía conservadora, afectación del ganglio centinela y sin LA, donde se aleatorizan a 2 brazos: a recibir radioterapia incidental vs intencional sobre la axila y donde se buscan diferencias pronósticas y en relación con otros factores pronósticos como la CTT, subgrupo molecular, parámetros histológicos, etc.

El ensayo OPTIMAL IIa presenta el mismo diseño de estudio pero en pacientes que han recibido quimioterapia neoadyuvante a cirugía.

Ahondando en el tratamiento radioterápico en el cáncer de mama, desde la publicación de los resultados del ensayo ACOSOG Z011(176), existe un interés creciente sobre el papel de la irradiación incidental axilar en el control locorregional de la enfermedad. Sin embargo, el beneficio de la irradiación incidental sobre la axila, sigue siendo un tema controvertido, a pesar de haber sido estudiada por diferentes autores.

Con respecto al ensayo ACOSOG Z011 y los análisis posteriores publicados sobre la radioterapia administrada en las pacientes incluídas en este estudio (192, 193, 194), se observa que la mayoría de éstas fueron tratadas con 2 tangenciales únicamente (técnica de RDT2D), considerando como único “target” la glándula mamaria. Se observa que no existían diferencias entre el tamaño de los tangenciales entre los dos brazos de estudio, sin embargo es reseñable que existe un porcentaje no trivial de pacientes que recibieron un tercer campo de irradiación sobre axila, contrario a los requerimientos del protocolo de ensayo. Éste se administró fundamentalmente en pacientes con múltiples ganglios afectados. **Figura 2.**

Sin embargo en este estudio, que pone la atención en el tratamiento de la axila, y a partir del cual se ponen de manifiesto diferentes dudas en torno al abordaje e irradiación axilar, no especifica la dosis prescritas sobre los diferentes niveles ganglionares, debido entre otras cosas a la imposibilidad de su cuantificación por las técnicas rudimentarias de radioterapia de la época, que eran en su mayoría planificaciones en 2D.

El correcto manejo de los ganglios linfáticos de la axila en el carcinoma precoz de mama ha sido un tema que ha preocupado durante décadas convirtiéndose en un tema importante de investigación. Hace ya cuatro décadas que se inició el ensayo NSABP B-04 (106) en 1971 que analizó, tras 25 años de seguimiento, un total de 1079 pacientes con axila clínicamente negativa a las que se aleatorizaron en tres brazos: a recibir una mastectomía radical, una mastectomía total sin LA y sin RDT o una mastectomía total sin LA pero con RDT adyuvante. Por otro lado, también se estudiaron 586 pacientes con axila clínicamente positiva en dos grupos: ser tratadas mediante una mastectomía radical o una mas-

Characteristic	Total (n=142)		Standard Tangents In=691		High Tangents In=731		P
	No.	%	No.	%	No.	%	
Study arm							.87
ALND	66	46.5	33	47.8	33	45.2	
SLND	76	53.5	38	52.2	40	54.8	
Age, years							.84
Mean	55.6		55.6		55.5		
SD	10.7		11.3		10.1		
Median	54.0		53.0		56.0		
Range	36.0-79.0		36.0-79.0		38.0-79.0		
Missing	3		1		2		
Clinical T stage							.10
T1	97	68.3	52	75.4	45	61.6	
T2	45	31.7	17	24.6	28	38.4	
Missing	0		0		0		
Clinical tumor size, cm							.046
Mean	1.8		1.6		1.9		
SD	0.8		0.8		0.8		
Median	1.7		1.5		2.0		
Range	0.4-4.0		0.4-4.0		0.6-4.0		
Missing	1		0		1		
Receptor status							.69
ER positive/PR positive	91	69.5	40	64.5	51	73.9	
ER positive/PR negative	15	11.5	8	12.9	7	10.1	
ER negative/PR positive	3	2.3	2	3.2	1	1.4	
ER negative/PR negative	22	16.8	12	19.4	10	14.5	
Missing	11		7		4		
LVI status							.85
Yes	41	35.00	19	33.3	22	36.7	
No	76	65.0	38	65.7	38	63.3	
Missing	25		12		13		
Modified Bloom-Richarson score							.11
1	28	25.9	17	34.0	11	19.0	
2	62	57.4	28	55.0	34	58.6	
3	18	16.7	5	10.0	13	22.4	
Missing	34		19		15		
Tumor type							.15
Ductal	108	77.1	57	83.6	51	70.8	
Lobular	12	8.6	5	7.4	7	9.7	
Other	20	14.3	6	8.8	14	19.4	
Missing	2		1		1		
No. of lymph node metastases							.59
0-1	97	74.0	50	78.2	47	70.2	
2	29	22.1	12	18.8	17	25.4	
≥3	5	3.8	2	3.1	3	4.5	
Missing	11		5		6		

Note: From among those with evaluable tangential fields.

Tabla 40. Comparación entre las pacientes tratadas según los campos de irradiación en el ensayo ACOSOG Z011.
Jagsi R. *et al* (194).

Variable	OR	95% CI	P
Age, years	0.99	0.96 to 1.02	.41
Arm	1.36	0.70 to 2.65	.37
Clinical T stage (T1 v T2)	1.08	0.52 to 2.27	.83
Arm	1.32	0.68 to 2.57	.41
Clinical tumor size	1.05	0.68 to 1.62	.84
Arm	1.30	0.67 to 2.53	.44
Hormone receptor status (positive v negative)	1.18	0.42 to 3.33	.75
Arm	1.82	0.88 to 3.76	.11
LVI (present v absent)	0.74	0.33 to 1.68	.48
Arm	2.10	0.92 to 4.75	.073
Modified Bloom-Richardson score			.74
1	0.68	0.21 to 2.22	
2	0.70	0.27 to 1.85	
3	1.00	Reference	
Arm	2.19	0.96 to 5.02	.063
Tumor type			.073
Ductal	7.46	0.97 to 57.54	
Lobular	1.92	0.11 to 33.34	
Other	1.00	Reference	
Arm	1.72	0.86 to 3.43	.13
No. of lymph node metastases			<.001
0-1	1.00	Reference	
2	2.48	0.98 to 6.25	
≥3	34.15	10.54 to 110.42	
Arm	0.49	0.20 to 1.22	.12

Note: Models adjusted for arm assignment: ALND versus SLND.

Tabla 41. Comparación entre las pacientes tratadas según los campos de irradiación en el ensayo ACOSOG Z011. Jaggi R. *et al* (194).

tectomía total sin LA pero con RDT adyuvante. Las pacientes del brazo de RDT recibieron una dosis de 50 Gy en 25 fracciones sobre pared torácica mediante 2 campos tangenciales con ortovoltage y, en aquellas pacientes que entraron en el brazo de mastectomía radical, si presentaron ganglios afectados, se les realizó un “boost” de 10 a 20 Gy sobre la axila y una dosis de 45 Gy en 25 fracciones sobre mamaria interna y supraclavicular. En el análisis de resultados no se observan diferencias en cuanto a supervivencia global (SG) entre los 3 brazos de las pacientes con axila clínicamente positiva, ni entre los 2 brazos de las pacientes con axila clínicamente negativa, tanto en SG como en SLE. **Gráfico 36.**

Con respecto a la axila cabe destacar que a pesar de que el 39% de los casos de pacientes con axila clínicamente negativa a las que se le realizó una LA tenían ganglios afectados, sólo se observó una recaída local en el 19% de éstas (106). Este hecho pone en duda para algunos autores la utilidad

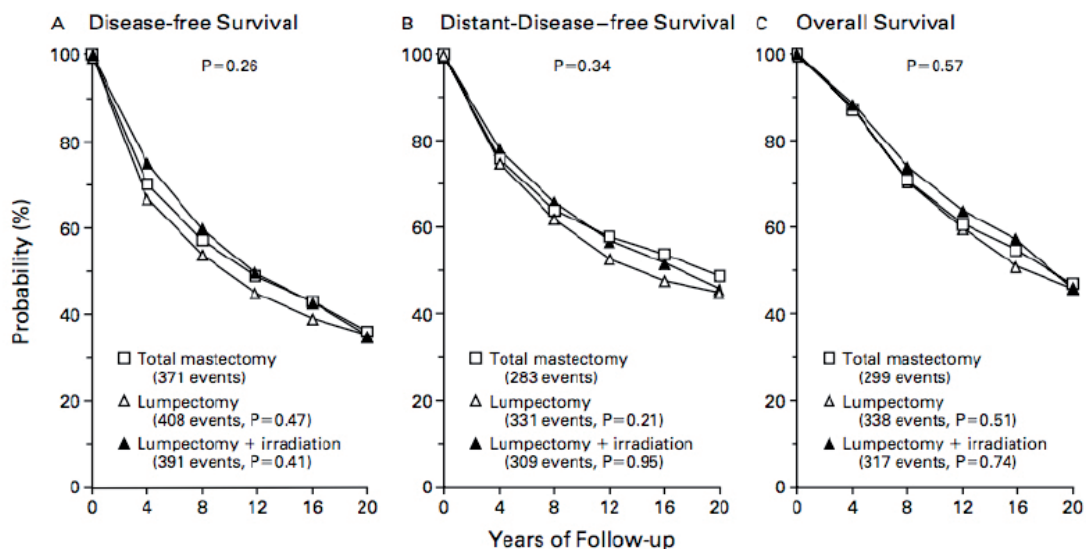


Gráfico 36. Resultados de supervivencia libre de enfermedad (panel A), supervivencia libre de enfermedad a distancia (panel B), y supervivencia global (panel C), según se realice mastectomía, cirugía conservadora o cirugía conservadora y radioterapia tras 20 años de seguimiento del ensayo NSABP B-04. Fisher B. *et al* (106).

del tratamiento local axilar dirigido. Sin embargo, el mismo estudio no aclara si el subgrupo de las pacientes con afectación axilar en la LA, presenta valores de SLE y SG similares al resto o, si por el contrario, este 39% presentaba valores de supervivencia inferiores. De esta forma, en este estudio aún queda patente la incógnita de en qué grupo de pacientes (no se establecen aún los subgrupos moleculares, ni se estratifica por número de ganglios afectados, edad u otros factores de riesgo) podría interesar intensificar el tratamiento axilar (LA o no LA). En cualquier caso, la radioterapia axilar podría considerarse como una alternativa a la LA con el beneficio de evitar la comorbilidad de la LA a las pacientes. En el análisis posterior a los 25 años, sí se describen las supervivencias entre las pacientes que presentaron axila clínicamente positiva o negativa antes de la aleatorización. Se observa que a los 25 años, permanecían vivas el 20% de las pacientes que presentaban axila clínicamente negativa y un 8% de las pacientes con axila clínicamente positiva. **Gráfico 37.**

La afectación axilar se comporta como un factor pronóstico, pero aquí de nuevo, no se determinan y se desconocen las dosis en los diferentes niveles ganglionares que pudieran tener un impacto, ni es posible su estudio.

Volviendo al ensayo ACOSOG Z011, que ha buscado analizar si la disección axilar podría omitirse de forma segura en pacientes con axila clínicamente negativa pero con afectación de 1 a 2 ganglios

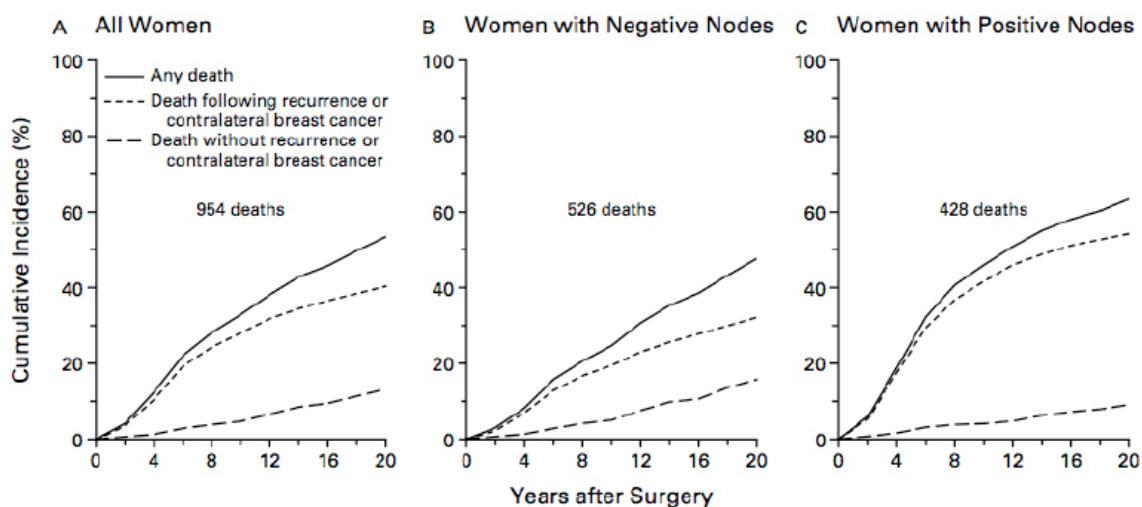


Gráfico 37. Incidencia acumulada de muertes por cualquier causa (panel A), muertes tras una recurrencia o nuevo carcinoma de mama contralateral (panel B), y muertes en ausencia de recaída o nuevo carcinoma de mama contralateral (panel C). Fisher B. et al (106).

en la BSGC, en pacientes intervenidas mediante cirugía conservadora de la mama y radioterapia adyuvante dirigida sobre la glándula mamaria y tratamiento sistémico, en sus primeros resultados comunicados, se consideran equivalentes ambos brazos, los que recibían una LA y los que no. Además, las recaídas locales en las pacientes sin LA fueron muy raras o infrecuentes, rondando el 0,9% (176). A pesar de que en el grupo de pacientes que recibieron una LA, se observa una afectación ganglionar del resto de ganglios no centinela que ronda el 27%, el hecho de que la recaída en el grupo sin LA fuera tan bajo (0,9%), hace teorizar a sus investigadores y a otros autores, con la idea de que la irradiación incidental sobre la axila, a través de dos tangenciales, podría jugar un papel importante en explicar los excelentes resultados del ACOSOG Z0011 (176, 177). En el mismo estudio se observa que el tamaño de los tangenciales no difiere entre los dos brazos de estudio, lo que sugiere que los oncólogos radioterápicos no modificaron intencionadamente el tamaño del tangencial en aquellos pacientes que sólo reciben una BSGC sin LA.

Algunos estudios han sugerido que la dosis media liberada sobre el nivel 1 axilar aumenta de un 66% a un 86% , y del 44% al 71% en el nivel 2, cuando se compara un tangencial de tamaño estándar con respecto al tangencial ampliado, entendiéndose como tangencial ampliado aquel cuyo borde superior se encuentra por debajo de los 2 cm de la cabeza humeral. Así mismo se observa que la pro-

porción del nivel 1 que recibe el 95% de la dosis prescrita aumenta del 51% al 79% con tangenciales ampliados y del 26% al 51% en el nivel 2 (195). En el presente trabajo las dosis medias observadas en la muestra completa en los niveles 1 y 2 son del 58,2% y 51,02% respectivamente en los casos de RDT2D y del 34,7% y 46% en los casos de RDT3D. No han sido recogidos los tamaños de los tangenciales ni han sido diferenciados entre ampliados o no ampliados según las distancias del borde superior a la cabeza humeral. Sin embargo, en esta muestra, las dosis medias observadas en los casos de RDT2D, que son mayores que en los casos de RDT3D, ponen de manifiesto que en los casos de RDT2D han sido utilizados tamaños de tangenciales mayores que en los de RDT3D. Ese hecho parece ser consecuencia de que debido a una menor precisión de la RDT2D, que a su vez presupone una mayor incertidumbre técnica, se requiere de la necesidad de utilizar tangenciales con tamaños más amplios para poder abarcar todo el volumen mamario sin riesgo de perder volumen de riesgo. Es por esto que se puede justificar una mayor dosis incidental axilar observada en los casos de RDTD2D en esta muestra. Es importante apuntar que este hecho no se podría extrapolar a los casos de irradiación parcial acelerada de la mama, donde no se incluye el volumen axilar o incluso no recibe ninguna dosis incidental según la técnica (braquiterapia o radioterapia intraoperatoria) o a técnicas de radioterapia en decúbito-prono, donde la dosis incidental es mínima.

Con la evolución tecnológica tan importante que se ha desarrollado en los últimos años en el campo de la Oncología Radioterápica, las nuevas técnicas se han ido incorporando en el estudio del tratamiento del carcinoma mamario tras cirugía conservadora, aunque siguen sin desplazar a la RDT3D, que continúa siendo el tratamiento más generalizado y que se considera el estándar a nivel mundial en las indicaciones mencionadas.

Con respecto a la IMRT ("Intensity Modulated Radiotherapy Treatment") y el carcinoma de mama, han sido publicados varios artículos, tres de los cuáles investigan la irradiación incidental axilar. Kataria *et al* (212) analizaron la irradiación incidental axilar con IMRT y RDT3D y concluyen que el nivel bajo de la axila que incluiría el nivel 1 y el nivel 2, reciben una dosis incidental considerable con ambas técnicas pero sin embargo, la IMRT libera una dosis axilar más baja. Zhang *et al* (213) llegan a la misma conclusión y comunican la cobertura de dosis axilar con IMRT. Lee *et al* (214) estudiaron 20 pacientes

Summary of axillary doses between the 3D-CRT and IMRT plans from previously published studies and this study.

Authors	Axillary volume (cm ³ , mean \pm SD)	RT technique	Axilla level	Axillary dose			
				D_{mean} (Gy)	$V_{47.5}$ (%)	V_{45} (%)	V_{40} (%)
Kataria et al	I: 68 \pm 23.1 II: 25 \pm 9.3 III: 9 \pm 2.6	3D-CRT	I	40 \pm 3.8	44	57	73
			II	36 \pm 7.8	19	41	59
			III	26.5 \pm 6.9	11	16	20
		IMRT	I	39 \pm 2.6	39	49	65
			II	35 \pm 6.2	17	35	52
			III	25.5 \pm 5.6	8	15	22
Zhang et al	NA	3D-CRT	I	29.1 (27.2–31.0)	27.6	34.5	41.1
			II	10.9 (9.2–12.6)	1.8	4.4	6.3
			III	2.8 (2.3–3.4)	0	0.1	0.2
		IMRT	I	27.7 (26.1–29.4)	16.9	22.1	31.3
			II	10.6 (8.9–12.3)	1.7	2.7	5.7
			III	2.5 (2.1–3.1)	0	0	0.1
This study	I: 28.25 \pm 6.81 II: 14.11 \pm 3.63 III: 5.65 \pm 1.48	3D-CRT	I	42.58 \pm 5.31	36.44	65.51	83.12
			II	26.25 \pm 10.43	0.67	9.65	40.62
			III	6.26 \pm 4.69	0	0	1.17
		IMRT	I	14.49 \pm 6.91	0.99	1.34	2.11
			II	3.41 \pm 3.11	0	0	0
			III	1.16 \pm 0.51	0	0	0

Gráfico 38. Resumen de las dosis axilares incidentales recibidas con RDT3D e IMRT en los estudios mencionados. Lee *et al.* (214).

con carcinoma de mama izquierda, en las que se comparan un tratamiento con RDT3D con IMRT. Los parámetros dosimétricos de estos tres estudios se resumen en la siguiente tabla. **Gráfico 38.**

Con respecto a los tres estudios con IMRT, aunque existen limitaciones para la comparación directa técnica de los datos recogidos, se observan algunas diferencias entre los mismos. En el caso de la cobertura de dosis axilar con RDT3D, el estudio de Kataria *et al* (212) y Lee *et al* (214) muestran una dosis media, V_{40} , V_{45} y $V_{47.5}$ en los niveles 1 y 2 relativamente similar. Sin embargo los valores del estudio de Zhang *et al* (213) muestra valores más bajos que en los 2 anteriores. Estas diferencias podrían ser debidas a diferencias en la variación de posición entre centros, diferencias en el contorno entre centros y su extensión hacia la axila y/o a la optimización de la IMRT. También se observa que las dosis depositadas sobre la axila pueden variar considerablemente entre pacientes tratadas con RDT3D. En el estudio de Lee *et al* (214) se observan grandes diferencias entre la dosis media entre los diferentes niveles con RDT3D e IMRT (nivel 1: 42,58 Gy vs 14,49 Gy, nivel 2: 26,25 Gy vs 3,45 Gy, nivel 3: 6,26 Gy vs 1,16 Gy) si se compara con el estudio de Kataria *et al* (212) (nivel 1: 40 Gy vs 39 Gy, nivel 2: 36 Gy vs 35 Gy, nivel 3: 26,5 Gy vs 25,5 Gy) y el de Zhang *et al* (213) (nivel 1: 29,1 Gy vs 27,7 Gy, nivel 2: 10,9 Gy vs 10,6 Gy, nivel 3: 2,8 Gy vs 2,5 Gy). En la muestra del presente estudio las dosis medias en los casos de RDT3D son bastante menores que en los estudios mencionados, siendo de 17,35 Gy, 22,9 Gy y 16,44 Gy para los niveles 1, 2 y 3 respectivamente, con una dosis de 50 Gy. Estas diferencias

podrían ser debidas a diferencias en la optimización del tratamiento radioterápico entre centros y a posibles diferencias en los tamaños de campo por diferencias de contorneo entre los centros. Estos mismos motivos, sumando la optimización de la IMRT, también pueden justificar las diferencias descritas entre los 3 estudios mencionados que comparan IMRT con RDT3D. Aún así, en todos los casos se objetiva que con la técnica más avanzada, la IMRT, se observan unas dosis incidentales axilares en los niveles 1, 2 y 3, que resultan menores que con RDT3D, a costa de una mayor precisión sobre la glándula mamaria que proporciona la IMRT (dosis media sobre CTV con RDT3D e IMRT: 49,72 Gy y 50,24 Gy respectivamente, $p=0,001$). Hay que destacar, que con la IMRT los beneficios sobre el tejido sano, fundamentalmente el corazón y pulmón, no son concluyentes, observándose incluso una mayor dosis administrada con IMRT con algunos parámetros (dosis media en corazón con RDT3D e IMRT: 4,87 Gy y 12,85 Gy respectivamente, $p<0,001$; dosis media en pulmón con RDT3D e IMRT: 4,98 Gy y 7,48 Gy respectivamente, $p<0,001$).

En definitiva, la IMRT parece aumentar la cobertura de dosis sobre la glándula mamaria, pero no se observa un beneficio claro en cuanto la protección de tejido sano con la IMRT con respecto a la RDT3D.

A la vista de estos resultados se justifica que, en la actualidad, la RDT3D siga siendo la técnica de elección sobre la IMRT para el carcinoma de mama tras cirugía conservadora, no sólo porque no se evidencie claramente un beneficio sobre el tejido sano, sino debido a un mayor riesgo a la recaída ganglionar en las pacientes tratadas con IMRT por la menor dosis incidental axilar observada en estas pacientes. De esta forma se puede concluir que la IMRT y las técnicas de radioterapia externa más conformadas como el Vmat, se deben utilizar con precaución en los centros donde se usen, cuando la irradiación se prescribe únicamente sobre la glándula mamaria, por poder aumentar potencialmente el riesgo de recaída axilar debido a la disminución de dosis incidental sobre los diferentes niveles axilares, debiéndose indicar en casos seleccionados. Los resultados de la serie que se presenta resaltan este efecto, y el posible riesgo de una mayor recaída axilar a consecuencia de una menor dosis de irradiación incidental con las técnicas más avanzadas. Según estos resultados ya se observa una caída de dosis incidental del paso de la RDT2D a la RDT3D, de manera que tiene que ser prioritario poner una especial atención en la radioterapia axilar e intensificar los tratamientos de forma individualizada.

Referente a estudios más clásicos sobre la irradiación axilar en el carcinoma mamario, algunos de éstos muestran un periodo prolongado de control local axilar con radioterapia mamaria y una mayor recaída axilar cuando la radioterapia no ha sido utilizada (176, 215).

Con respecto al uso de la dosis incidental recibida por la axila utilizando los tangenciales clásicos con técnica de RDT3D, se describen dosis inadecuadas para el control de la enfermedad (216, 217).

Reznik *et al* (218) analizaron el porcentaje de la dosis prescrita que le llegaba a los niveles I, II y III utilizando RDT2D, habiendo localizado estos niveles con clips quirúrgicos. Los porcentajes de dosis prescrita fueron de 66%, 44% y 31% respectivamente. La dosis aumentó a 86%, 71% y 31% respectivamente cuando el borde superior subió 2 cm, llegando a la cabeza humeral. El V95 subió de 51% a 79% en el nivel I de 26% a 51% para el nivel II, y del 15% al 49% para el nivel III con los campos extendidos. Krasin *et al* (216) estudiaron 25 pacientes en los que reconstruyeron planificaciones 2D sobre un sistema de planificación 3D con el objetivo de analizar la dosis en la región axilar. Los límites de campos se establecieron con 2 cm por encima de la glándula mamaria o justo como límite la cabeza humeral. Reportaron unos valores de dosis media en los niveles ganglionares I, II y III, de 32, 26 y 18 Gy. En este estudio, a diferencia de los comentados anteriormente, las dosis incidentales se asemejan bastante a los de la muestra que recoge el presente trabajo (29,078, Gy, 25,507 Gy y 16,44 Gy), destacándose como similitud que en ambos se realiza un análisis de las dosis incidentales sobre la axila en un tratamiento 2D sobre una reconstrucción con TAC. Además de la irradiación incidental, también han sido comparadas las coberturas de dosis sobre la axila con diferentes técnicas de tratamiento, en casos cuyo "target" es la axila además de la glándula mamaria. Alco *et al* (217) evaluaron la cobertura de dosis sobre el volumen axilar en casos de dosis dirigida a la axila, con tangenciales extendidos y conformados con multiláminas. Como era de esperar la dosis media sobre los niveles I y II aumentaron, pasando de ser de 39,4 Gy y 26,6 Gy respectivamente a 49,8 Gy y 47 Gy, dosis evidentemente mayores a las del presente estudio, en el cual las dosis no han sido dirigidas sobre la axila, sino como único "target" la glándula mamaria. Aristei *et al* (219) también observan dosis mayores al utilizar campos extendidos por encima de los no extendidos en RDT2D, reportando unas dosis medias sobre el nivel I de 38,6 Gy y 20,6 Gy respectivamente, dosis comparables a los resultados que

presenta esta serie (29,078 Gy).

Hasta la fecha, en la literatura se observan resultados dispares en cuanto a las dosis recibidas por la axila. Smitt *et al* (220) observaron que sólo 1 de cada 6 pacientes recibían el 90% de la dosis prescrita sobre e PTV axilar con irradiación dirigida sobre la axila. Por otro lado, Goodman *et al* (221) estudiaron a pacientes con BSGC y LA, y observaron una gran mayoría de casos donde el nivel I estaba cubierta por la isodosis del 90%. Schlembach *et al* (222) también concluyen que el área del ganglio centinela queda cubierta por la isodosis de al menos del 90%. Esta disparidad observada entre los diferentes estudios expresa las diferencias de criterio a la hora de definir el volumen de tratamiento y la homogenización de la dosis según los diferentes centros.

Como aquí se describe, existen varias publicaciones sobre la irradiación incidental axilar. Sin embargo no existen estudios que comparen la irradiación incidental axilar según la técnica utilizada sea en 2D o 3D. En este trabajo se observa una mayor cobertura de los niveles ganglionares cuando la técnica de RDT era en 2D por encima de la 3D, debido probablemente a un uso de campos tangenciales más extendidos con la técnica de RDT2D, al asumirse con ésta una mayor incertidumbre técnica. La técnica de RDT3D aporta una mayor precisión en la localización de los campos sobre la glándula mamaria, evitando en mayor medida la irradiación del tejido adyacente fuera del "target". De esta forma, la irradiación incidental sobre la axila es menor que con respecto a la RDT2D.

Existen diferencias estadísticamente significativas entre diferentes valores dosimétricos según se considere 2D o 3D, observándose mayor dosis administrada en todos los niveles axilares con la técnica 2D con respecto a la 3D para los valores dosimétricos donde resultan estas diferencias. Por lo tanto, en este trabajo se confirmaría la primera hipótesis planteada: al asumir mayor incertidumbre técnica con la RDT2D, se incluye mayor volumen axilar dentro de los tangenciales, por lo que los diferentes niveles axilares reciben mayor irradiación incidental con 2D que con 3D.

Respecto a la axila, la dosis recibida por todos los niveles ganglionares resulta ser subóptima en ambas modalidades de tratamiento. En ningún nivel ganglionar axilar se alcanza una dosis superior a los 50 Gy cuando el fraccionamiento utilizado es de 2Gy/fracción/día, ni superior a 40 Gy cuando el fraccionamiento utilizado es de 2,67 Gy/fracción /día. En los diferentes parámetros dosimétricos es-

tudiados, los valores más altos fueron la D5 de los niveles 1, 2 y 3, pero con dosis de cobertura global del volumen bastante bajas, en todo caso dosis ineficaces, según las descritas hasta la fecha, para el tratamiento de la enfermedad microscópica en el carcinoma de mama.

A pesar de estas diferencias observadas a favor de la técnica 2D, en todos los casos la irradiación incidental axilar alcanza valores subóptimos para todos los niveles axilares y en ambas modalidades de tratamiento. Para la muestra total se observa un valor medio de la D95 (dosis administrada al 95% del volumen) que no supera en ningún caso lo 10,95 Gy (nivel 1: 10,95Gy, nivel 2: 8,1 Gy, nivel 3: 5,1 Gy, nivel 4: 5,3 Gy) y dosis media que no supera los 29,07 Gy (nivel 1: 29,07 Gy, nivel 2: 25,5 Gy, nivel 3: 16,4 Gy).

En ningún nivel ganglionar axilar se alcanza una dosis superior a los 50 Gy cuando el fraccionamiento utilizado es de 2Gy/fracción/día, ni superior a 40 Gy cuando el fraccionamiento utilizado es de 2,67 Gy/fracción /día. En los diferentes parámetros dosimétricos estudiados, los valores más altos fueron la D5 de los niveles 1, 2 y 3, (38,39 Gy, 35,90 Gy y 26,29 Gy de media respectivamente de la muestra global), pero con parámetro para la cobertura global del volumen bastante baja (Dosis media y D95) **Tabla 42.**

	Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3
D5 RDT2D	45,50 Gy	44,05 Gy	32,45 Gy
D5 RDT3D	31,21 Gy	27,68 Gy	20,069 Gy
Dosis media RDT2D	29,078 Gy	25,508 Gy	16,44 Gy
Dosis media RDT3D	14,86 Gy	15,18 Gy	10,2 Gy
D95 RDT2D	10,95 Gy	8,1 Gy	5,12 Gy
D95 RDT3D	4,46 Gy	6,2 Gy	4,49 Gy

Tabla 42. Valores medios de la D5, la Dosis media y la D95 para los niveles ganglionares 1, 2 y 3, según la técnica utilizada haya sido RDT2D o RDT3D.

Actualmente no se dispone de estudios que comparen la eficacia de bajas dosis de irradiación según el número de copias de OSNA en la BSGC. Podría plantearse la idea de que en los casos de baja carga tumoral no sea necesario alcanzar una dosis de 50 Gy sobre la axila, pero para poder responder a esta pregunta hacen falta más estudios.

En las diferentes series se observan valores de dosis de irradiación incidental muy dispares que difieren entre las diferentes publicaciones, y de la misma manera con los resultados del presente trabajo. Esto muestra una heterogeneidad de definición de campos, contorneo y optimización de tratamiento entre los distintos centros. En ninguna publicación se consiguen dosis de irradiación incidental efectiva, y tampoco en este estudio, si se tiene en cuenta como tal una dosis de 50 Gy al utilizar un fraccionamiento de 2 Gy/fracción/día o 40,05 Gy a 2,67 Gy/fracción/día. Tras analizar los resultados de los diferentes estudios de impacto, la irradiación incidental parece tener un papel importante a la hora de poder evitar la LA a las pacientes, sin embargo, la dosis mínima efectiva incidental aún no ha sido definida. Son necesarios estudios que busquen la dosis incidental mínima efectiva en cada uno de los niveles ganglionares. Estas dosis incidentales mínimas efectivas podrían definirse en relación con otros factores descritos como predictores de afectación de ganglios no centinelas como son la CTT y los subgrupos moleculares, que a su vez definan valores predictivos y subgrupos de tratamiento concretos. Todas estas hipótesis surgen a raíz de la elaboración de este trabajo, para lo cual sería necesario diseñar más estudios que ahonden en estas incógnitas y que puedan ayudar a elaborar esquemas de tratamiento individualizados a las pacientes afectas de un carcinoma de mama.

Si se analizan más detalladamente los resultados obtenidos de los intentos de correlación entre las variables estudiadas, se encuentra que, con respecto a la muestra global, se observa una correlación positiva entre el volumen de la glándula mamaria y el volumen axilar por una posible cuestión anatómica, y a su vez una correlación positiva entre el volumen axilar y diferentes valores dosimétricos (D5 y V40 en el nivel 1, dosis media y V40 del nivel 2, D5, dosis media, V20 y V40 del nivel 3, y el V40 del nivel 4). La relación entre el volumen mamario con el volumen axilar, y a su vez del volumen axilar con los parámetros dosimétricos descritos, parece estar en relación con el hecho de que en los casos de mamas más voluminosas haya sido necesario un tamaño de tangencial mayor para cubrir las mamas en su totalidad, que a su vez abarque un mayor volumen axilar, y por lo tanto deposite una mayor dosis incidental sobre la axila.

Con respecto a los casos de correlaciones en las pacientes tratadas con RDT2D, cabe destacar la correlación significativa observada entre el volumen axilar y la mejor cobertura de la glándula mamaria

en términos de V100. También se observa que al aumentar la cobertura de la glándula mamaria (su D95 y su dosis media), aumenta de forma significativa la cobertura del nivel ganglionar 1 (V20, V40 y D95), y del nivel ganglionar 2 (D5 y dosis media). De esta forma se puede concluir que en los casos de RDT2D, en los que se observa una mejor cobertura de la glándula mamaria, también se consigue una mejor cobertura incidental de los niveles axilares 1 y 2. Si se tiene en cuenta que debido a la incertidumbre técnica de la RDT2D, el tamaño de los tangenciales se supone más extendidos al ser obtenidos mediante las DRR, este aumento del tamaño de campo podría explicar que se libere una mayor irradiación incidental sobre la axila.

Con respecto a la RDT3D se observa que a mayor volumen axilar, mayor es la cobertura de la glándula mamaria (dosis media y D95), y además mejor cobertura de los dos primeros niveles ganglionares (mayor V100 en el nivel 1 con un alto valor del coeficiente de Pearson de 0,604, y mayor V40 en el nivel 2, con un coeficiente de Pearson de 0,413). También llama la atención que los casos de mayor volumen axilar aumenta de forma significativa el V20 del corazón (índice de correlación de 0,413). Puesto que se ha observado una relación entre el volumen axilar y mamario, esto explicaría que en los casos de mayor volumen axilar, que por lo tanto son casos de mayor volumen mamario, se tengan que utilizar campos más grandes que generen una mejor cobertura incidental de los niveles 1 y 2. De la misma manera, a campos tangenciales más grandes se entendería una mayor exposición del volumen cardiaco que explicaría el mayor V20 en los casos de volúmenes axilares más grandes.

También se observa que en los casos de mayor cobertura de dosis sobre la glándula mamaria (Dosis media y D95), se observa una mayor cobertura de los niveles ganglionares 1 (V100 y D5), 3 (dosis media, V40 y D95) y el nivel 4 (dosis media, D95, V20 y V40). En este caso la relación parece ser la misma, se entiende que los casos con campos más extendidos, presentan una cobertura de dosis mayor sobre la glándula mamaria, campos extendido que a su vez abarcaría con más facilidad los niveles axilares.

En cuanto al estudio en general de las correlaciones descritas en este trabajo, hay que puntualizar que, a pesar de ser estadísticamente significativas, son en general correlaciones débiles, con valores de los factores de correlación de Pearson por debajo de 0,6. Esto podría deberse a que es-

tas variables pueden estar influenciadas por otras variables no descritas, además de las estudiadas. Por lo tanto, hacen falta más estudios para definir con mayor claridad la relación directa entre las mencionadas variables.

En relación con las diferencias pronósticas de la dosis de radioterapia incidental sobre la axila respecto a la supervivencia libre de enfermedad, cabe destacar que, para los valores dosimétricos, no se encuentran valores con una sensibilidad y especificidad significativos a partir de los cuales poder interpretar posibles diferencias en la recidiva o el éxito. De esta manera, no se han podido definir valores dosimétricos a partir de los cuales poder buscar diferencias en los eventos (recidiva o éxito). Esto probablemente sea debido al pequeño tamaño muestral y al corto seguimiento de la misma.

6. Conclusiones

d

Diferencias dosimétricas de la irradiación incidental axilar, según la técnica de radioterapia utilizada, en pacientes con carcinoma de mama tratadas con radioterapia dirigida sobre la glándula mamaria.

6. CONCLUSIONES

1- Existen diferencias entre los valores dosimétricos estudiados al analizar la irradiación incidental sobre los diferentes niveles ganglionares axilares, entre la RDT2D y la RDT3D, siendo la dosis de irradiación incidental axilar mayor cuando la técnica utilizada es la RDT2D que con la RDT3D.

2- En cuanto a las relaciones entre la dosis incidental recibida y otras variables estudiadas, se ha encontrado que:

2.a. Existe una relación lineal positiva entre el volumen axilar y mamario y la dosis incidental recibida en todos los niveles ganglionares de la muestra completa.

2.b. Existe una relación lineal positiva entre la cobertura del PTV mamario y la dosis incidental recibida en los niveles ganglionares axilares 1, 2 y 3 en los casos de RDT2D.

2.c. Existe una relación lineal positiva entre la cobertura del PTV y la dosis incidental recibida en los niveles ganglionares 1, 3 y 4 en los casos de RDT3D.

2.d. Existe una relación lineal positiva entre el volumen axilar y el V20 cardiaco.

3- No se observan valores dosimétricos de irradiación axilar incidental, a partir de los cuales poder encontrar diferencias en recidiva o éxito entre RDT2D y RDT3D.

4- Hacen falta más estudios que determinen la dosis mínima eficiente de irradiación axilar incidental, y definirla según diferentes parámetros. La CTT y los subgrupos luminales podrían ser parámetros que en futuros estudios ayuden a definir cuándo utilizar una radioterapia intencional sobre la axila.

7. Bibliografía

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Madden JL *et al.* *Modified radical mastectomy*. *Ann Surgery* 1972; 175 (5): 624-634.
2. Halsted WS. *The results of radical operations for the cure of Carcinoma of the Breast*. *Ann Surg* 1907; 46 (1): 1-19.
3. Berg JW. *The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma*. *Cancer* 1955; 8: 776-778.
4. Howard BA, *et al.* *Human breast development*. *J Mammary gland Biol Neoplasia* 2000; 5: 119-137.
5. Knudson AG. *Cancer genetics*. *Am J Med Genet* 2002; 111: 96-102.
6. Kinzler KW, *et al.* *Cancer-susceptibility genes. Gatekeepers and caretakers*. *Nature* 1997; 386: 761- 763.
7. International Agency for Research on Cancer (WHO). *GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012* [Internet]. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
8. Kratzke C, *et al.* *Breast Cancer Prevention Knowledge, Beliefs, and Information Sources Between Non-Hispanic and Hispanic College Women for Risk Reduction Focus*. *J Community Health*. 2014 Jul 3.
9. Pollán M, *et al.* *Recent changes in breast cancer incidence in Spain, 1980-2004*. *J Natl Cancer Inst*. 2009 Nov 18; 101 (22):1584–91.
10. Área de Epidemiología ambiental y cáncer. Centro nacional de epidemiología ISCIII. *Mortalidad por cáncer y otras causas en España año 2012* [Internet]. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-epidemiologia-ambiental-y-cancer/Mortal2012.pdf>
11. Pollán M, *et al.* *Recent changes in breast cancer incidence in Spain, 1980-2004*. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:1584-1591.
12. Pollán M, *et al.* for the Breast Cancer Working Group. *Breast cancer incidence in Spain before, during and after the implementation of screening programmes*. *Annals of Oncology* 2010; 21(3):97- 102.
13. Pollán M, *et al.* *Recent changes in breast cancer incidence in Spain, 1980-2004*. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:1584-1591.
14. Cabanes A, *et al.* *Cancer Mortality trends in Spain: 1980-2007*. *Annals of Oncology* 2010; 21(3):14-20.

15. Díez MC, et al. *Características epidemiológicas relacionadas con el cáncer de mama en mujeres pre y postmenopáusicas*. Med Clin (Barc) 2000; 115-6.
16. López-Abente G, et al. *Situación del cáncer en España: incidencia*. An Sist Sanit Navar 2004; 27(2):165-173.
17. Pollán M, et al. *Municipal distribution of breast cancer mortality among women in Spain*. BMC Cancer 2007; 7:78.
18. Althuis M, et al. *Global trends in breast cancer incidence and mortality 1973-1997*. International Journal of Epidemiology 2005; 34: 405-412.
19. Clemons M, et al. *Estrogen and the risk of breast cancer*. N Engl J Med 2001; 344: 276.
20. Mahoney. *Opportunities and Strategies for Breast Cancer Prevention Through Risk Reduction*. CA Cancer J Clin 2008; 58: 347-371.
21. Cuzick J. *Assesing risk for breast cancer*. Breast Cancer Research 2008; 10 (Suppl 4): S13.
22. McPherson K, et al. *ABC of breast diseases: breast cancer epidemiology, risk factors and genetics*. Brit Med J 2000; 321: 624-628.
23. Clavel-Chapelon F, et al. *Differential effects of reproductive factors on the risk of pre- and postmenopausal breast cancer. Results from a large cohort of French women*. Br J Cancer 2002; 86: 723-727.
24. Russo J, et al. *The protective role of pregnancy in breast cancer*. Breast Cancer Research 2005; 7: 131-142.
25. Rosenberg L, et al. *A case-control study of oral contraceptive use and incident breast cancer*. Am J Epidemiology 2009; 169(4):473-9.
26. Beral V, et al. *Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study*. Lancet 2003; 362(9382):419-27.
27. Rossouw JE, et al. *Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial*. JAMA 2002; 288(3):321-33.
28. Anderson GL, et al. *Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial*. JAMA 2004; 291(14):1701-12.

- 29.** Cummings SR, *et al.* *The effects of tibolone in older postmenopausal women.* N Engl J Med 2008; 359(7):697-708.
- 30.** Farhat GN, *et al.* *Changes in invasive breast cancer and ductal carcinoma in situ rates in relation to the decline in hormone therapy use.* J Clin Oncol 2010; 28(35):5140-6.
- 31.** Ravdin PM, *et al.* *The decrease in breast- cancer incidence in 2003 in the United States.* N Engl J Medicine 2007; 356(16):1670-4.
- 32.** Dignam JJ, *et al.* *Obesity, Tamoxifen Use, and Outcomes in Women with Estrogen Receptor- Positive Early- Stage breast cancer.* J Natl Cancer Inst 2003; 95: 1467-1476.
- 33.** Ronckers CM, *et al.* *Radiation and breast cancer: a review of current evidence.* Breast Cancer Res 2005; 7: 21-32.
- 34.** Hartmann LC, *et al.* *Benign breast disease and the risk of breast cancer.* N Engl J Med 2005; 353(3):229-37.
- 35.** Hawkins RA, *et al.* *Outcome after extended follow-up in a prospective study of operable breast cancer: key factors and prognostic index.* Br J Cancer 2002; 87: 8-14.
- 36.** Soerjomataram I, *et al.* *An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer.* Breast Cancer Res Treat 2008; 107: 309-330.
- 37.** Rampaul RS, *et al.* *Prognostic and predictive factors in primary breast cancer and their role in patient management: the Nottingham Breast Team.* EJSO 2001; 27: 229-238.
- 38.** Ignatiadis M, *et al.* *Understanding the molecular basis of Histologic grade.* Pathobiology 2008; 75: 104-111.
- 39.** Schnitt SJ. *Traditional and newer pathologic factors.* J Natl Cancer Inst Monogr 2001; 30: 22-26.
- 40.** Simpson PT, *et al.* *Molecular evolution of breast cancer.* J Pathol 2005; 205: 248-254.
- 41.** Schnitt SJ. *Estrogen receptor testing of breast cancer in current clinical practice: what's the question?* J Clin Oncol 2006; 24: 1797-1799.
- 42.** Hayes DF, *et al.* *Prognostic factors in breast cancer: current and new predictors of metastasis.* J Mammary Gland Biology Neoplasia 2001; 6: 375-387.
- 43.** Urruticoechea A, *et al.* *Proliferation marker Ki-67 in early breast cancer.* J Clin Oncol 2005; 23: 7212-7220.

- 44.** Petit T, et al. *Comparative value of tumor grade, hormonal receptors, Ki-67, HER-2 and topoisomerase II status as predictive markers in breast cancer patients treated with neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy.* Eur J Cancer 2004; 40: 205-211.
- 45.** Reed W, et al. *The prognostic value of p53 and cerb-2 immunostaining is overrated for patients with lymph node negative breast carcinoma.* Cancer 2000; 88: 804-813.
- 46.** Howard EM, et al. *Correlation and expression of p53, HER-2, vascular endothelial growth factor (VEGF) and e-cadherin in a high-risk breast cancer population.* Int J Clin Oncol 2004; 9: 154- 160.
- 47.** True LD. *Methodological requirements for valid tissue-based biomarker studies that can be used in clinical practice.* Virchows Arch. 2014; 464(3):257-63.
- 48.** Engel KB, et al. *Effects of preanalytical variables on the detection of proteins by immunohistochemistry in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue.* Arch Pathol Lab Med. 2011; 135(5):537-43.
- 49.** Viale G. *Pathological work up of the primary tumor: getting the proper information out of it.* Breast. 2011; 20 Suppl 3:S82-6.
- 50.** Hammond ME, et al. *American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer.* Arch Pathol Lab Med. 2010; 134(6):907-22.
- 51.** Allison KH. *Molecular pathology of breast cancer: what a pathologist needs to know.* Am J Clin Pathol. 2012; 138(6):770-80.
- 52.** Portier BP, et al. *Delay to formalin fixation 'cold ischemia time': effect on ERBB2 detection by in-situ hybridization and immunohistochemistry.* Mod Pathol. 2013; 26(1):1-9.
- 53.** Tong LC, et al. *The effect of prolonged fixation on the immunohistochemical evaluation of estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2 expression in invasive breast cancer: a prospective study.* Am J Surg Pathol. 2011; 35(4):545-52.
- 54.** Wolff AC, et al. *Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update.* J Clin Oncol. 2013; 31(31):3997-4013.
- 55.** Palacios J, et al. *Recomendación para la determinación de HER2 en cáncer de mama. Consenso na-*

cional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP) y de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Rev Esp Patol. 2009; 42(1): 3-16.

56. Bancroft JD, et al. *Theory and practice of histological techniques*. New York: Chirchill Livingstone, Second edition 1982.

57. Babic A, et al. *The impact of pre-analytical processing on staining quality for H&E, dual haptan, dual color in situ hybridization and fluorescent in situ hybridization assays*. *Methods*. 2010; 52(4): 287-300.

58. Cinieri S, et al. *Adjuvant strategies in breast cancer: new perspectives, questions and reflections at the end of 2007 St Gallen International Expert Consensus Conference*. *Ann Oncol* 2007; 18s: 63- 65.

59. Oncotype DX. Genomic Health. *Guía de Anatomía patológica para cortes sin teñir. Recomendaciones para seleccionar el bloque tumoral adecuado*. Sant Cugat del Valles, Barcelona: Palex Medical SA, 2010.

60. Martin M, et al. *Benefit from adjuvant taxanes and endocrine responsiveness in breast cancer*. *Breast* 2007; 16(Suppl. 2): S127-131.

61. Romond EH, et al. *Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER-2 positive breast cancer*. *N Engl J Med* 2005; 353: 1673-1684.

62. Lewin JM, et al. *Advanced applications of digital mamography: Tomosynthesis and contrast-enhanced digital mamography*. *Seminars in Roentgenology* 2007; 243- 252.

63. Berman CG. *Recent advances in breast-specific imaging*. *Cancer Control* 2007; 14: 338-348.

64. Irwig L, et al. *New technologies in screening for breast cancer: a systematic review of their accuracy*. *Br J Cancer* 2004; 90: 2118-2122.

65. Simmons R. *Ultrasound in the changing approaches to breast cancer diagnosis and treatment*. *Breast J* 2004; 10: 13-14.

66. Uematsu T, et al. *Value of three-dimensional helical CT image- guided planning for made-to-order lumpectomy in breast cancer patients*. *Breast J* 2004; 10: 33-37.

67. Maribs study group. *Screening with magnetic resonance imaging and mamography of a UK population at high familiar risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS)*. *Lancet* 2005; 365: 1769-1778.

68. Taillefer R. *Clinical applications of 99mTc-Sestamibi scintimammography*. Sem Nucl Med 2005; 35: 100-115.
69. Rohren EM, et al. *Clinical applications of PET in oncology*. Radiology 2004; 232: 305-332.
70. Liberman L. *Clinical management issues in percutaneous core biopsy*. Radiol Clin North Am 2000; 38: 791-807.
71. Houssami N, et al. *The prevention, detection and management of breast cancer*. MJA 2006; 184: 230-234.
72. Kuenen-Boumeester V, et al. *Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology of axillary lymph nodes in breast cancer patients: a preoperative staging procedure*. Eur J Cancer 2003; 39: 170-174.
73. Cheng G, et al. *Current status of sentinel lymph- node biopsy in patients with breast cancer*. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010; 38(3):562-75.
74. Singletary SE, et al. *Breast cancer staging: working with the sixth edition of the AJCC Cancer Staging Manual*. CA Cancer J Clin 2006; 56(1):37-47.
75. Giammarile F, et al. *The EANM and SNMMI practice guideline for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer*. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013; 40(12):1932-47.
76. Bernet L, et al. *Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama*. Revisión 2013 de la Sociedad Española de Senología y Patología mamaria. Rev Senol Patol Mamar 2014; 27(1): 43-53.
77. Lyman GH, et al. *American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer*. J Clin Oncol. 2005; 23(30):7703-20.
78. Bernet L, et al. *Modelo predictivo multiparamétrico del estatus axilar en pacientes con cáncer de mama: carga tumoral total y perfil molecular. Estudio multicéntrico*. J. Senol. 2015; 0214-1582.
79. Kuehn T, et al. *Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study*. Lancet Oncol. 2013; 14(7):609-18.
80. Boughey JC, et al. *Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial*. JAMA. 2013; 310(14):1455-61.

- 81.** Mittendorf EA, et al. *Implementation of the American College of Surgeons Oncology Group Z1071 trial data in clinical practice: is there a way forward for sentinel lymph node dissection in clinically node- positive breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy?* Ann Surg Oncol. 2014; 21(8):2468-73.
- 82.** Caudle AS, et al. *Selective surgical localization of axillary lymph nodes containing metastases in patients with breast cancer: a prospective feasibility trial.* JAMA Surg. 2015; 150(2):137-43.
- 83.** Vidal-Sicart S, et al. *Detección gammagráfica e intraoperatoria del ganglio centinela en el càncer de mama. En Procedimientos en Medicina Nuclear.* Rev Esp Med Nucl 2009; 28(1):41-3.
- 84.** Vidal-Sicart S, et al. *Evaluation of the sentinel lymph node combining SPECT/CT with the planar image and its importance for the surgical act.* Rev Esp Med Nucl 2011; 30(5):331-7.
- 85.** Vercellino L, et al. *Role of SPECT/CT in sentinel lymph node detection in patients with breast cancer.* Clin Nucl Med. 2014; 39(5):431-6.
- 86.** Vidal-Sicart S, et al. *Contribution of perioperative imaging to radioguided surgery.* Q J Nucl Med Mol Imaging. 2014; 58(2):140-60.
- 87.** Goñi Gironés et al. *Evaluation of the efficacy of sentinel node detection in breast cancer: chronological course and influence of the incorporation of an intra-operative portable gamma camera.* Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2013;32(6):343-9.
- 88.** Weaver DL, et al. *Metastasis detection in sentinel lymph nodes: Comparison of a limited widely spaced (NSABP protocol B-32) and a comprehensive narrowly spaced paraffin block sectioning strategy.* Am J Surg Pathol 2009;33(11):1583-9.
- 89.** ADASP Committee. *ADASP recommendations for processing and reporting of lymph node specimens submitted for evaluation of metastatic disease.* Mod Pathol. 2001;14(6):629-32.
- 90.** Cipolla C, et al. *The value of intraoperative frozen section examination of sentinel lymph nodes in surgical management of breast carcinoma.* Langenbecks Arch Surg. 2010;395(6):685-91.
- 91.** Wong SL, et al. *The use of cytokeratin staining in sentinel lymph node biopsy for breast cancer.* Am J Surg 2001;182(4):330-4.
- 92.** National Institute for Health and Care Excellence. *Diagnostics consultation*

- 93.** Document. *Intraoperative tests (RD-100i OSNA system and Metasin test) for detecting sentinel lymph node metastases in breast cancer*. London: NICE; 2013. Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/DT/InDevelopment>.
- 94.** The Japanese Breast Cancer Society. *Clinical practice guideline of breast cancer. Is the sentinel lymph node analysis recomendable?* CQID. 2013; 1:601401.
- 95.** Notomi T, et al. *Loop-mediated isothermal amplification of DNA*. Nucleic Acids Res. 2000; 28(12):E63.
- 96.** Nagamine K, et al. *Accelerated reaction by loop-mediated isothermal amplification using loop primers*. Mol Cell Probes 2002;16(3):223-9.
- 97.** Mori Y, et al. *Detection of loop-mediated isothermal amplification reaction by turbidity derived from magnesium pyrophosphate formation*. Biochem Biophys Res Commun 2001;289(1):150-4.
- 98.** Tsujimoto M, et al. *One-step nucleic acid amplification for intraoperative detection of lymph node metastasis in breast cancer patients*. Clin Cancer Res. 2007;13(16):4807-16.
- 99.** Bernet L, et al. *Diagnosis of the sentinel lymph node in breast cancer: a reproducible molecular method: a multicentric spanish study*. Histopathology 2011;58(6):863-9.
- 100.** Ohi Y, et al. *Whole sentinel lymph node analysis by a molecular assay predicts axillary node status in breast cancer*. Br J Cancer. 2012;107(8):1239-43.
- 101.** Peg V, et al. *Intraoperative molecular analysis of total tumor load in sentinel lymph node: a new predictor of axillary status in early breast cancer patients*. Breast Cancer Res Treat. 2013; 139(1):87-93.
- 102.** Vilardell F, et al. *CK19 expression should be tested prior to OSNA analysis of sentinel lymph nodes in breast cancer*. Virchows Arch. 2013; 462(1):121.
- 103.** Alvarenga CA, et al. *Expression of CK19 in invasive breast carcinomas of special histological types: implications for the use of one-step nucleic acid amplification*. J Clin Pathol. 2011; 64(6):493-7.
- 104.** Tamaki Y, et al. *Molecular detection of lymph node metastases in breast cancer patients: Results of a multicenter trial using the one-step-nucleic acid amplification assay*. Clin Cancer Res. 2009; 15(8):2879-84.
- 105.** Veronesi U, et al. *Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer*. N Engl J Med 2002; 347: 1227-1232.

- 106.** Fisher B, 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: 1233-1241.
- 107.** Veronesi U, et al. *A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer.* N Engl J Med 2003; 349: 546-553.
- 108.** Early Breast Cancer Trialists Collaborative Cancer Group (EBCTCG). *Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15- years: an overview of the randomized trials survival.* Lancet 2005; 365: 1687-1717.
- 109.** Goss PE. *Extending the benefits of adjuvant therapy in early HR+ breast cancer.* Breast Cancer Res Treat 2008; 112: 45-52.
- 110.** Cheung KL. *Endocrine therapy for breast cancer: an overview.* The Breast 2007; 16: 327-343.
- 111.** Perou CM, et al. *Molecar portraits of human breast tumors.* Nature 2000; 406(6797):747-52.
- 112.** Cheang MC, Chia SK, Voduc E, et al. *Ki67 index, HER2 status and prognosis of patient with luminal B breast cancer.* J Natl Cancer Inst 2009; 101(10):736-50.
- 113.** Coates AS, et al. *Tailoring therapies- improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015.* Ann Oncol 2015 May 4. [Epub ahead of print].
- 114.** Senkus E, et al. *Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* Ann Oncol 2013; 24 (Suppl 6): vi7-23.
- 115.** Early breast Cancer Trialists' Collaborative group (EBCTCG). *Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials.* Lancet 2005; 365(9472):1687-717.
- 116.** Martín M, et al. *Multicenter, randomized phase III study of adjuvant chemotherapy for high-risk, node-negative breast cancer comparing TAC with FAC: 5-year efficacy analysis of the GEICAM 9805 trial.* J Clin Oncol 2008. Annual meeting proceedings 2008; 826(suppl 20):15S.
- 117.** Martín M, et al. *Randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy for high-risk, node-negative breast cancer (BC) comparing FAC with FAC followed by weekly paclitaxel: First efficacy análisis of the*

GEICAM/2003-02 trial. *J Clin Oncol* 2012 (Suppl 30): abstr 1001.

118. Swain SM, et al. *NSABP B-30: definitive analysis of patient outcome from a randomized trial evaluating different schedules and combinations of adjuvant therapy containing doxorubicin, docetaxel and cyclophosphamide in women with operable, node-positive breast cancer.* 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 10-14, 2008; San Antonio, Texas. Abstract 75.

119. Eiermann W, et al. *Phase III study of doxorubicin/ cyclophosphamide with concomitant versus sequential docetaxel as adjuvant treatment in patients with human epidermal growth factor receptor 2-normal, node-positive breast cancer: BCIRG-005 trial.* *J Clin Oncol*; 2011; 29(29): 3877-84.

120. Ginés J, et al. *Efficacy of taxanes as adjuvant treatment of breast cancer: a review and meta-analysis of randomised clinical trials.* *Clin Transl Oncol* 2011; 13(7):485-98.

121. Slamon D, et al. *Adjuvant trastuzumab in HER2- positive breast cancer.* *N Engl J Med* 2011; 365(14):1273-83.

122. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *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.

123. Mock U, et al. *The med AUSTRON/OGRO patterns of care study on radiotherapy indications in Austria.* *Radiother Oncol* 2004; 73 (Suppl 2): S29-34.

124. Martín M, et al. *Estudio epidemiológico del grupo GEICAM sobre el cáncer de mama en España (1990-1993): proyecto "El Álamo".* *Med Clin* 2004;122(1):12-17.

125. Martín M, et al. *The "Alamo" project (1990- 1997): two consecutive hospital-based studies of breast cancer outcomes in Spain.* *Clin Trans Oncol* 2006; 8(7):508-518.

126. Foroudi F, et al. *An evidence-based estimate of appropriate radiotherapy utilization rate for breast cancer.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(5):1240-53.

127. Algara M, et al. *Use of radiation treatment units in breast cancer. Changes in last 15 years.* *Clin Transl Oncol* 2008; 10:47-51

128. Giuliano A.E, et al. *Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis. A Randomized Clinical Trial.* *JAMA.* 2011;305(6):569-575.

- 129.** Poortmans P, et al. *Lymph node RT improves survival in breast cancer: 10 years results of the EORTC ROG and BCG phase III trial 22922/10925.* Radiother Oncol April 2014, 111 (supp 1):215-16.
- 130.** 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(9804):1707-1716.
- 131.** Whelan TJ, et al: NCIC-CTG MA.20. *An Intergroup trial of regional nodal irradiation in early breast cancer.* J Clin Oncol 29(suppl): Abstract LBA1003, 2011.
- 132.** Poortmans P, et al. *Lymph node RT improves survival in breast cancer: 10 years results of the EORTC ROG and BCG phase III trial 22922/10925.* Radiother Oncol April 2014, 111 (supp 1):215-16.
- 133.** Poortmans PSH, et al: *Irradiation of the internal mammary and medial supraclavicular lymph nodes in stage I to III breast cancer: 10 years results of the EORTC radiation oncology and breast cancer groups phase III trial 22922/10925.* Eur J Cancer 47 (suppl 2), 2013.
- 134.** Algara M, et al. *Breast Cancer Radiation Oncology Spanish Group (GEORM). Radiation techniques used in patients with breast cancer: results of a survey in Spain.* Rep Pract Oncol Radiother 2012; 17(3):122-8.
- 135.** Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C et al. *Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials.* Lancet 2011; 378 (9804):1707-16.
- 136.** Munshi A, et al. *Hypofractionated radiation therapy in breast cancer: a revolutionary breakthrough or a long way to go?* J Clin Oncol 2007; 25(4):458-9.
- 137.** Whelan T, et al. *Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer.* J Natl Cancer Inst 2002; 94(15):1143-50.
- 138.** The Start Trialists Group. *The UK Standardisation of breast Radiotherapy (START) trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial.* Lancet 2008; 371(9618):1098-107.
- 139.** Rodríguez N, et al. *In regard to dr Ortholan et al.* Int J Radiat Biol Oncol Phys 2005; 62(2):616.

- 140.** Algara M, et al. *Edad avanzada y neoplasia de mama. Utilidad del hipofraccionamiento. Resultados preliminares.* Oncología 1999; 22(4):35-40.
- 141.** Bartelink H, 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(22):3259-65.
- 142.** Limbergen EV, et al. *New trends in radiotherapy for breast cancer.* Curr Opin Oncol 2006;18(6):555-62.
- 143.** Dobbs HJ, et al. *The use of CT in radiotherapy treatment planning.* Radiother Oncol 1983; 1: 133-41.
- 144.** Goitein M. *Applications of computed tomography in radiotherapy treatment planning.* In: Orton CG, editor. Progress in medical radiation physics. New York: Plenum Press. 1982: 195-287.
- 145.** Photon Treatment Planning Collaborative Working Group. *State-of-the-art of external photon beam radiation treatment planning.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 1:9-23.
- 146.** Liu H, et al. *Evaluation of 3D-CRT, IMRT and VMAT radiotherapy plans for left breast cancer based on clinical dosimetric study.* Comput Med Imaging Graph. 2016 Dec; 54:1-5.
- 147.** Fogliata A, et al. *Dosimetric trade-offs in breast treatment with VMAT technique.* Br J Radiol. 2017 Feb; 90(1070):20160701.
- 148.** Fiorentino A, et al. *Synchronous bilateral breast cancer irradiation: clinical and dosimetric issues using volumetric modulated arc therapy and simultaneous integrated boost.* Radiol Med. 2017 Feb 21.
- 149.** Lee et al.: *Dosimetric evaluation of incidental irradiation to the axilla during whole breast radiotherapy for patients with left-sided early breast cancer in the IMRT era.* Medicine (2016) 95:26
- 150.** Leite ETT, et al. *Incidental irradiation of internal mammary lymph nodes in breast cancer: conventional two-dimensional radiotherapy versus conformal three-dimensional radiotherapy.* Radiol Bras. 2016 Mai/Jun;49(3):170–175.
- 151.** ICRU Report 50. *Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy.* Bethesda MD, International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU), 1993.
- 152.** ICRU Report 50. *Dose specification for reporting external beam therapy with photons and electrons.* International Commission on Radiation Units and Measurements, Washington, D. C.; 1978.

- 153.** ICRU Report 62. *Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (Supplement to ICRU report 50)*. International Commission on Radiation Units and Measurements. 1999.
- 154.** Bedford JL, et al. *A digital method for computing target margins in radiotherapy*. Medical Physics 1998; 25(2):224-31.
- 155.** Perez CA, et al. *Treatment planning in radiation oncology and impact on outcome of therapy*. Rays 1998; 23(3):385-426.
- 156.** Fischer JJ, et al. *The steepness of the dose-response curve in radiation therapy*. Radiology 1975; 117:179-184.
- 157.** Fraass BA, et al. *Computer-controlled treatment delivery*. Semin Radiat Oncol 1995; 5:77-85.
- 158.** Weber W, et al. *Fluorine-18-FDG-PET and iodine-123-IMT SPECT in the evaluation of brain tumors*. J Nucl Med 1997; 38:802-808.
- 159.** Gross MW, et al. *The value of F-18 fluoro-deoxyglucose PET for the 3-D radiation treatment planning of malignant gliomas*. Int J Radiat Oncol Biol. Phys 1998;41.
- 160.** Pudri JA. *Defining our goals: Volume and dose specification for 3-D conformal radiation therapy*. Front Radiat Ther Oncol 1996; 29: 24-30.
- 161.** Vijayakumar S, et al. *Advances in radiation oncology*. Lancet 1997;349(2S):1 s11-3s11.
- 162.** Bedford JL, et al. *A digital method for computing target margins in radiotherapy*. Medical Physics 1998;25(2):224-31.
- 163.** Stroom JC, et al. *Multiple two- dimensional versus three-dimensional PTV definition in treatment planning for conformal radiotherapy*. Radiotherapy & Oncology 1998;47(3):297-302.
- 164.** Kutcher GJ, et al. *Histogram reduction method for calculating complication probabilities from dose-volume histograms*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 21:137-146.
- 165.** EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), McGale P, Taylor 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 8,135 women in 22 randomised trials*. Lancet. 2014; 383(9935):2127–2135.
- 166.** Krag DN, et al. *Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dis-*

section in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2010; 11(10):927–33.

167. Krag DN, et al. *Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: Results from the NSABP B-32 randomised phase III trial.* Lancet Oncol 2007;8:881–88.

168. Ashikaga T, et al. *Morbidity results from the NSABP B-32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection.* J Surg Oncol 2010; 102:111–8.

169. Krag DN, et al. *NSABP-32: Phase III, randomized trial comparing axillary resection with sentinel lymph node dissection: A description of the trial.* Ann Surg Oncol 2004; 11:208S–10S.

170. Langer I, et al. *Axillary lymph node dissection for sentinel lymph node micrometastases may be safely omitted in early-stage breast cancer patients: long-term outcomes of a prospective study.* Ann Surg Oncol 2009; 16:3366–74.

171. Galimberti V, et al. *Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23e01): a phase 3 randomised controlled trial.* Lancet Oncol 2013;14.4:297–305.

172. Noguchi M. *Avoidance of axillary lymph node dissection in selected patients with node-positive breast cancer.* Eur J Surg Oncol 2008; 34:129–34.

173. Yi M, et al. *Trends in and outcomes from sentinel lymph node biopsy (SLNB) alone vs. SLNB with axillary lymph node dissection for node-positive breast cancer patients: experience from the SEER database.* Ann Surg Oncol 2010; 17:S343–51.

174. Giuliano AE, et al. *Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. A randomized clinical trial.* JAMA 2011; 305:569–75.

175. Donker M, et al. *Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial.* Lancet Oncol 2014;15(12):1303–10.

176. Giuliano AE, et al. *Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: The American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial.* Ann Surg 252:426–433, 2010.

- 177.** Caudle AS, et al: *Multidisciplinary considerations in the implementation of the findings from the American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z0011 study: A practice-changing trial.* Ann Surg Oncol 18:2407- 2412, 2011.
- 178.** Fisher B, et al: *The accuracy of clinical nodal staging and of limited axillary dissection as a determinant of histologic nodal status in carcinoma of the breast.* Surg Gyne- col Obstet 152:765-772, 1981
- 179.** Savolt A ,et al.,*Eight-year follow up result of the OTOASOR trial: The Optimal Treatment Of the Axilla e Surgery Or Radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer,* Eur J Surg Oncol (2017), Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2016.12.011>.
- 180.** Piñero-Madrona A, et al. *Tumoral load quantification of positive sentinel lymph nodes in breast cancer to predict more than two involved nodes.* Breast 2014;23(6): 859-64.
- 181.** Orecchia R, et al. *Irradiation with standard tangential breast fields in patients treated with conservative surgery and sentinel node biopsy: using a three-dimensional tool to evaluate the first level coverage of the axillary nodes.* Br J Radiol 2005; 78925:51–4.
- 182.** Reed DR, et al. *Axillary lymph node dose with tangential breast irradiation.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 612: 358–64.
- 183.** Reznik J, et al. *Analysis of axillary coverage during tangential radiation therapy to the breast.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 611:163–8.
- 184.** Haffty BG, et al. *Positive sentinel nodes without axillary dissection: implications for the radiation oncologist.* J Clin Onco 2011; 29:4479–88.
- 185.** Hwang RF, et al. *Low locoregional failure rates in selected breast cancer patients with tumor-positive sentinel lymph nodes who do not undergo completion axillary dissection.* Cancer 2007; 110:723–30.
- 186.** Morrow M, et al. *To cut is to cure: can we really apply Z0011 in practice?* Ann Surg Oncol 2011; 18:2413–5.
- 187.** Louis-Sylvestre C, et al. *Axillary treatment in conservative management of operable breast cancer: dissection or radiotherapy? Results of a randomized study with 15 years of follow-up.* J Clin Oncol 2004; 22:97–101.
- 188.** Giuliano AE, et al. *Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further*

- axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer.* J Clin Oncol 2000; 18:2553–9.
- 189.** Aristei C, et al. *Evaluation of level I and II axillary nodes included in the standard breast tangential fields and calculation of the administered dose: results of a prospective study.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 511:69–73.
- 190.** Orecchia R, et al. *Irradiation with standard tangential breast fields in patients treated with conservative surgery and sentinel node biopsy: using a three-dimensional tool to evaluate the first level coverage of the axillary nodes.* Br J Radiol 2005; 78925:51–4.
- 191.** Schlembach PJ, et al. *Relationship of sentinel and axillary level I-II lymph nodes to tangential fields used in breast irradiation.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 51:671-678, 2001.
- 192.** Giuliano AE. *Reply to letter: Are the standard tangential breast irradiation fields used in the ACOSOG Z0011 trial really covering the entire axilla?* Ann Surg 257:e2, 2013
- 193.** Alco G, et al. *Are the standard tangential breast irradiation fields used in the ACOSOG Z0011 trial really covering the entire axilla?* Ann Surg 257:e1, 2013.
- 194.** Jagsi R, et al., *Radiation Field in the ACOSOG Z0011 (Alliance) Trial,* J Clin Oncol; 32:3600-3606, 2017
- 195.** Reznik J, et al. *Analysis of axillary coverage during tangential radiation therapy to the breast.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 611:163–8.
- 196.** Alco G, et al. *Coverage of axillary lymph nodes with high tangential fields in breast radiotherapy.* The British Journal of Radiology 83(2010), 1072-1076.
- 197.** *RTOG breast cancer atlas for radiation planning: consensus definition.* Disponible en: <http://www.rtog.org/CoreLab/ContouringAtlases/BreastCancerAtlas.aspx>.
- 198.** Allegra JR. et al. *Association between steroid hormone receptor status and disease free interval in breast cancer.* Cancer Treat Rev 1979; 63:1271 1277.
- 199.** Esteban J, et al. *Predictive value of estrogen receptors evaluated by quantitative immunohistochemical analysis in breast cancer.* Pathology Patterns 1994; 102, No 4.
- 200.** Evans MF, et al. *“Optimization of biotinyl tyramide based in situ hybridation for sensitive background free applications on formalin fixed, paraffin embedded tissue specimens”.* BMC Clin Pathol 2003; 3:2.
- 201.** FISH vs CISH: Marc van de Vijver, et al. *“Chromogenic in situ hybridation for the assessment of HER2*

status in breast cancer: an international validation ring study". Breast Cancer Research 2007 (en prensa).

202. Coates AS, et al. *Tailoring therapies improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015*. Annals of Oncology 2015;001 14.doi:10.1093/annoc/mdv221.2015.

203. Vegué L, et al. *Comparison of molecular analysis and histopathology for axillary lymph node staging in primary breast cancer: results of the B-CLOSER-I study*. Diagn Mol Pathol. 2012;21(2):69-76.

204. Chen JJ, et al. *Management strategy of early-stage breast cancer patients with a positive sentinel lymph node: with or without axillary lymph node dissection*. Crit Rev Oncol Hematol. 2011;79(3):293-301.

205. Veronesi U, et al. *Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes*. Lancet. 1997;349:1864-7.

206. Meretoja TJ, et al. *International multicenter tool to predict the risk of four or more tumor-positive axillary lymph nodes in breast cancer patients with sentinel node macrometastases*. Breast Cancer Res Treat. 2013;138(3):817-27.

207. Bernet L, et al. *Metastatic sentinel node and axillary lymphadenectomy revisited*. Gland Surg. 2012;1(1):7-8.

208. Ohi Y, et al. *Whole sentinel lymph node analysis by a molecular assay predicts axillary node status in breast cancer*. Br J Cancer. 2012;107(8):1239-43.

209. Buglioni S, et al. *Quantitative molecular analysis of sentinel lymph node may be predictive of axillary node status in breast cancer classified by molecular subtypes*. PloS one. 2013;8(3):e58823.

210. Goldhirsch A, et al. *Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013*. Ann Oncol. 2013;24(9):2206-23.

211. Curigliano G, et al. *Highlights from the 13th St Gallen International Breast Cancer Conference 2013. Access to innovation for patients with breast cancer: how to speed it up?* Ecancermedicalscience. 2013;7:299, <http://dx.doi.org/10.3332/ecancer.2013.299>.

212. Kataria T, et al. *Incidental radiation to axilla in early breast cancer treated with intensity modulated tangents and comparison with conventional and 3D conformal tangents*. Breast 2013;226:1125-9.

- 213.** Zhang L, *et al.* Dose coverage of axillary level I-III areas during whole breast irradiation with simplified intensity modulated radiation therapy in early stage breast cancer patients. *Oncotarget* 2015;620:18183–91.
- 214.** Lee *et al.* Dosimetric evaluation of incidental irradiation to the axilla during whole breast radiotherapy for patients with left-sided early breast cancer in the IMRT era. *Medicine* (2016) 95:26.
- 215.** Fisher B, *et al.* Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1989;320:822e8.
- 216.** Krasin M, *et al.* Evaluation of a standard breast tangential technique: a dose-volume analysis of tangential irradiation using three-dimensional tools. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:327e33.
- 217.** Alco G, *et al.* Coverage of axillary lymph nodes with high tangential fields in breast radiotherapy. *Br J Radiol* 2010;83:1072e6.
- 218.** Reznik J, *et al.* Analysis of axillary coverage during tangential radiation therapy to the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:163e8.
- 219.** Aristei C, *et al.* Evaluation of level I and II axillary nodes included in the standard breast tangential fields and calculation of the administered dose: results of a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:69e73.
- 220.** Smitt MC, *et al.* Utility of three-dimensional planning for axillary node coverage with breast-conserving radiation therapy: early experience. *Radiology* 1999;210:221e6.
- 221.** Goodman RA, *et al.* The relationship between radiation fields and regional lymphnode in cancer of breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:99e105.
- 222.** Schlembach PJ, *et al.* Relationship of sentinel, axillary level I-II lymph nodes to tangential fields used in breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:671e8.
- 223.** Verhey LJ, *et al.* Precise positioning of patients for radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8:289-294.
- 224.** Verhey LJ. Immobilizing and positioning patients for radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 1995;5:100-114.
- 225.** Gerber RL, *et al.* The use of thermal plastics for immobilization of patients during radiotherapy. *Int J*

Radiat Oncol Biol Phys 1982;8:1461-1462.

226. Fiorino C, et al. *Skin- sparing reduction effects of thermoplastic used for patient immobilization in head and neck radiotherapy.* Radiother Oncol 1994 30:267-270.

227. Bentel GC, et al. *Comparision of two head end neck immobilization systems.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;38:867-873.

228. Khan FM, et al. *Treatment Planning in Radiation Oncology (Chapter 5: patient posi- tioning and immobilization).* London:Williams and Wilkins, 1998.

229. Bevilacqua JLB, et al. *Doctor, what are my chances of having a positive sentinel node? A validated nomogram for risk estimation.* J Clin Oncol. 2007;25 (24):3670-9.

230. Pérez CA. *Principles and Practice of Radiation Oncology.* 3rd edition. Lippincot-Raven.

231. Emami B, et al. *Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;21:109-122.

232. McKenzie A, et al *Margins for geometric uncertainty around organs at risk in radiotherapy.* Radiother Oncol 2002;62:299-307.

233. Ahnesjö A, et al. *Dose calculations for external photon beams in radiotherapy.* Phys Med Biol 1999;44:R99-R155.

234. Engelsman M, et al. *Impact of simple tissue inhomogeneity correction algorithms on conformal radiotherapy of lung tumors.* Radiother Oncol 2001;60:299-309.

235. Melian, E et al. *Effect of metal reconstruction plates on cobalt-60 dose distribution: a predictive formula and clinical implicatios.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;44:725-730.

236. Reft, C et al. *Dosimetric considerations for patients with hip prostheses undergoing pelvic irradiation. Report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 63.* Med Phys 2003;30:1162-1182.

237. Drzymala, RE et al. *Dose-volume histograms.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;21:71-78

238. Brahme, A. *Dosimetric precision requirements in radiation therapy.* Acta Radiol Oncol 1984;23:379-391.

239. Niemierko, A. *Reporting and analyzing dose distributions: a concept of equivalent uniform dose.* Med Phys 1997;24:103-110.

- 240.** Rosenman, J. *Incorporating functional imaging information into radiation treatment*. Seminars Radiation Oncology. 2001 Jan; 11 (1): 83-92.
- 241.** John R. Van Sörnsen de Koste, *et al.* *Procedures for high precision setup verification and correction of lung cancer patients using CT-simulation and digitally reconstructed radiographs (DRR)*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2003 Mar; 55 (3): 804-803.
- 242.** Marc A. *et al.* *Can digitally reconstructed radiographs (DRRS) replace simulation films in prostate cancer conformal radiotherapy?* International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2003 Nov; 57 (4): 1122-1130.
- 243.** Siko Hasimoto, *et al.* *Remote verification in radiotherapy using digitally reconstructed radiography (DRR) and portal images: a pilot study*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2001 Jun; 50 (2): 579- 585.
- 244.** Andrew L. Fielding, *et al.* *Verification of patient position and delivery of IMRT by electronic portal imaging*. Radiotherapy and Oncology. 2004 Dec; 73 (3): 339-347.
- 245.** Stella Flampouri, *et al.* *Initial patient imaging with an optimised radiotherapy beam for portal imaging*. Radiotherapy and Oncology.



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO