

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS  
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS  
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN RADIO ONCOLOGÍA  
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL**



**COMPARACIÓN DOSIMÉTRICA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA  
ETAPA CLÍNICA IA TRATADAS CON RADIOTERAPIA MAMA TOTAL VS. APBI  
EN EL CENTRO ONCOLÓGICO ESTATAL EN EL PERIODO DE AGOSTO DE  
2018 A JULIO 2020**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL DEL ESTADO DE MÉXICO Y  
MUNICIPIOS  
CENTRO ONCOLÓGICO ESTATAL**

**TESIS  
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO DE LA ESPECIALIDAD  
EN RADIO ONCOLOGÍA**

**PRESENTA:  
M.C. RICARDO GARCÍA VILLEGAS**

**DIRECTOR DE TESIS:  
E. EN R.O. CRISTINA RODRÍGUEZ ACOSTA**

**CO- DIRECTOR DE TESIS:  
DR. EN C. ALBERTO ERNESTO HARDY PÉREZ**

**REVISORES:  
E. EN R.O. ALEJANDRO ANTONIO SÁNCHEZ CRUZ  
E. EN R.O. PALEMÓN GUTIÉRREZ BALDERAS  
E. EN C.O. ANDRÉS BLANCO SALAZAR**

**TOLUCA ESTADO DE MÉXICO 2021**

## Índice

Índice.....	02
1.Marco Teórico .....	04
2.Justificación.....	23
3.Pregunta de Investigación.....	23
4.Hipótesis.....	24
5.Objetivos.....	24
6.Metodología.....	25
7.Criterios de Inclusión.....	25
8.Criterios de Exclusión.....	26
9.Operacionalización de Variables.....	27
10.Procedimiento.....	36
11.Implicaciones éticas.....	36
12.Resultados .....	37
13.Discusión de resultados .....	43
14.Conclusiones.....	53
15.Recomendaciones.....	53
16.Bibliografía.....	54
Anexos.....	56

## **TÍTULO**

COMPARACIÓN DOSIMÉTRICA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA  
ETAPA CLÍNICA IA TRATADAS CON RADIOTERAPIA ADYUVANTE ESQUEMA  
3D MAMA TOTAL VS. IRRADIACIÓN PARCIAL ACELERADA DE MAMA EN EL  
CENTRO ONCOLÓGICO ESTATAL ISSEMYM EN EL PERIODO DE AGOSTO E  
2018 A JULIO DE 2020.

## **MARCO TEORICO**

### **EPIDEMIOLOGÍA EN MÉXICO Y EL MUNDO**

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en las mujeres en todo el mundo y la primera causa de muerte por cáncer. Se estiman alrededor de 1.7 millones de casos nuevos cada año y fallecen 522,000 mujeres por esa enfermedad (1).

Se presentan 45% de los casos en países de bajos o de medianos recursos (765,000) y 55% del total de muertes por cáncer de mama ocurren en esos países (287,100). La tasa de mortalidad global es de 13.2 x 100.000, con rango de 8.8 en Asia hasta 19.7 en Europa occidental. En América Latina desde el año 2000 la Organización Mundial de la Salud reportó que la principal tendencia era el incremento del cáncer de mama. En 2008 la Organización Panamericana Sanitaria (OPS) informó que se diagnosticaron en esta área 320,000 casos y se estimó para 2030 un incremento de 60% (2).

En México, el cáncer de mama en etapa temprana ha tenido un incremento constante tanto en su incidencia como mortalidad en las últimas tres décadas. Acorde al reporte del Departamento de Epidemiología de la Secretaría de Salud la incidencia se incrementó entre 2000 y 2013 llegando de 10.76 casos por 100,000 habitantes a 26.1 por cada 100,000 mujeres mayores de 25 años, estimando 23,873 nuevos casos en 2013. (3)

### **FACTORES DE RIESGO**

Los factores de riesgo conocidos para el desarrollo del cáncer de mama son los siguientes:

**Biológicos:** Sexo femenino, edad, historia personal o familiar de cáncer de mama (en familiares de primer grado), antecedentes de hiperplasia ductal atípica, imagen radial o estrellada y carcinoma lobulillar in situ, vida menstrual mayor de 40 años (menarquia antes de los 12 años y menopausia después de los 52 años), densidad mamaria, ser portador/a de mutaciones en genes de susceptibilidad a cáncer de mama. (4)

**Iatrógenos:** Exposición a radiación ionizante terapéutica torácica, principalmente durante el desarrollo o el crecimiento. (4)

**Reproductivos:** Pacientes nuligestas, no lactar, primer embarazo a término después de los 30 años, terapia hormonal con estrógeno y progesterona combinados en la perimenopausia o postmenopausia por más de cinco años. (4)

**Relacionados con el estilo de vida:** Obesidad, sedentarismo, consumo de alcohol, tabaquismo. (4)

El factor de riesgo más importante relacionado con el estilo de vida es la obesidad y, dado que en México esta condición está presente en un porcentaje muy elevado de la población, esto representa un serio problema de salud pública con alto impacto

en la sociedad. Las mujeres obesas postmenopáusicas poseen un riesgo mayor de padecer cáncer de mama en comparación con las no obesas, lo cual parece deberse a niveles altos de estrógenos. (5)

Al menos 60% de los casos carece de algún factor identificable, por lo que, en principio, todas las mujeres se encuentran en riesgo. (5)

El cáncer de mama hereditario representa aproximadamente de 5 a 10% de los casos de cáncer de mama, y tiene una prevalencia de 1/300 a 1/800. Los dos genes que explican la mayoría de las mutaciones son el BRCA1 y el BRCA2, y la presencia de estas mutaciones se asocia con cáncer de mama y ovario hereditarios. Sin embargo, hay otros genes involucrados en el desarrollo de cáncer de mama, que representan menos de 1 %, como el síndrome de Cowden, síndrome de Li-Fraumeni, ataxia-telangiectasia, síndrome de Bloom, síndrome de Peutz-Jeghers, síndrome de Werner y síndrome de Muir-Torre. (4)

### **DEFINICIÓN DE ETAPA CLÍNICA TEMPRANA**

El cáncer de mama en etapa clínica temprana comprende de la etapa clínica IA a la IIA. (6)

Del 87 al 97% de estos pacientes con tratamiento quirúrgico permiten período libre de enfermedad mayor de 10 años con preservación de cosmesis y calidad de vida por lo que las opciones de tratamiento son menos cruentas.

Sin excluir el papel de la radioterapia desde las últimas dos décadas ha evolucionado en técnicas, dosis y campos de tratamiento. Es por ello lo que el presente trabajo se centrará en los tratamientos de radioterapia como lo es la irradiación parcial acelerada de mama.

En los últimos cuarenta años el paradigma de tratamiento en etapas tempranas y en pacientes seleccionados ha sido la cirugía conservadora con radioterapia adyuvante con o sin hormonoterapia dependiendo el perfil molecular del tumor, esto derivado de los artículos fase III que han comparado la mastectomía radical con radioterapia adyuvante dando conclusión la no inferioridad de resultados oncológicos entre tratamientos.

Ensayos clínicos que comparan la escisión tumoral amplia contra la cirugía seguida irradiación con esquema irradiación de mama total, han demostrado la importancia de la radioterapia postoperatoria adyuvante, con tasa significativamente mayor de recurrencia locoregional del 18% al 30% en los pacientes no irradiados.

En el Grupo de Estudio de Mama Uppsala-Orebro, el grupo que recibió solo mastectomía segmentaria experimentó una tasa de recurrencia local del 18,4% en comparación con 2.3% en el grupo que recibió radiación. De las recurrencias en el grupo que fue asignado únicamente a tratamiento quirúrgico, el 77% estaba en el lecho tumoral. Este patrón de recurrencia local también fue visto en una serie de otros ensayos de cirugía conservadora, en los que el 44% hasta el 86% de las recurrencias locales estaban en el tejido adyacente al lugar inicial. (22)

Ocurrieron recurrencias en la mama ipsilateral en áreas distintas al lecho tumoral en 3% a 4% de los casos. (22)

Varios estudios han investigado recurrencia local en el lecho tumoral y la incidencia de enfermedad multicéntrica. (21)

Faverly et al esquematizaron la diseminación del cáncer en 135 pacientes con tamaño tumoral menor de 4 cm. Informaron que el 47% de los casos tenían

enfermedad que se extendía más de 1 cm más allá del grueso del tumor evidente, con un 11% con focos residuales fuera de un margen de 2 cm. (21)

Otras revisiones sugieren un 11 a 18% de riesgo de focos de cáncer multicéntricos asociados con cáncer de mama en estadio temprano. (21)

La presencia de un carcinoma ductal in situ extensamente diseminado también ha sido implicado, con un mayor riesgo de recurrencia después de la cirugía conservadora de mama (23% positivo versus 5% negativo). (21)

Otras características patológicas que pueden tener un impacto local la recurrencia incluyen invasión linfovascular o perineural. edad menor de 40 años, y extensión del carcinoma ductal in situ. (21)

Además, los márgenes quirúrgicos cercanos (1 mm) y los márgenes tumorales positivos están asociados con un aumento local tasas de recurrencia. (21)

La importancia clínica de estos estudios juega un papel muy importante en el desarrollo del concepto de irradiación parcial acelerada de mama (APBI). (7)

Las recurrencias que predominantemente se presentan en el lecho quirúrgico, orillan a cuestionarse si hay un subconjunto de pacientes con cáncer de mama en etapa temprana que puede no requerir irradiación de mama total; y si será suficiente el esquema parcial acelerado de radioterapia de mama (APBI) dirigido al lecho tumoral con el margen subclínico de 2 cm (PTV) (7)

La irradiación de mama total 3D lleva de 5 a 7 semanas, con los costos correspondientes e inconvenientes que esto representa. Una dificultad significativa para ciertos grupos de pacientes, lo cual puede llevar a la disparidad en el tratamiento del cáncer de mama. (7)

Los objetivos en la práctica de la radioterapia incluyen obtener una cobertura de volumen blanco aceptable, evitando órganos de riesgo críticos, y efectuando uniformidad de dosis en todo el volumen objetivo irradiado. (7)

La irradiación parcial acelerada de mama implica tratar un volumen limitado de tejido mamario, generalmente el lecho quirúrgico con un margen. (7)

La dosis de irradiación por fracción aumenta y el tiempo de duración de tratamiento es corto de una semana. El objetivo es administrar una dosis de radiación a un volumen limitado, en menos tiempo, que es equivalente en resultado clínico como el tratamiento convencional de 6 semanas. (7)

La irradiación de mama total 3D se define como la irradiación de toda la mama con un Boost (incremento) a la región del lecho tumoral. Después de completar una simulación virtual tomográfica, se otorga la terapia utilizando radioterapia conformal tridimensional (3DCRT) a una dosis total de 45-50.4 Gy administrada en 25 a 28 fracciones durante un período de cinco a seis semanas, seguido de un boost al lecho tumoral con electrones de 10-14.4 Gy adicionales al lecho tumoral. Este Boost se otorga en fracciones de 1.8-2 Gy durante cinco a ocho días.

La irradiación parcial acelerada de mama consiste en la irradiación de la región del lecho tumoral con las diferentes técnicas que existen. Actualmente hay cuatro técnicas de irradiación parcial acelerada de mama que se tiene como opción a otorgar disponibles: braquiterapia intersticial, braquiterapia intracavitaria (MammoSite), radioterapia intraoperatoria (IORT) con electrones o fotones de baja energía y radioterapia conformal tridimensional de haz externo (RTC 3D). (7)

En el presente estudio se utiliza esquema de irradiación parcial acelerada de mama con técnica tridimensional conformal (3DCRT) con dosis total de 38.5 Gy

administrada en 10 fracciones (dos fracciones al día con diferencia mínima de seis horas entre fracción) durante cinco días.

Los principales beneficios de la irradiación parcial acelerada de mama incluyen un tiempo de tratamiento total más corto y un volumen menor de tejido mamario expuesto a la dosis completa de radiación. Además, la dosis biológicamente efectiva (BED) del tratamiento con irradiación parcial acelerada de mama es comparable a la de las técnicas convencionales e hipofraccionadas de mama total.

### **EVIDENCIA EN IRRADIACIÓN PARCIAL ACELERADA DE MAMA.**

Cuatro estudios aleatorizados Fase III que evalúan APBI han sido publicados, tres de estos estudios tienen obstáculos metodológicos con respecto a reunir la cohorte de pacientes o especificación de la técnica y volumen blanco. (9)

Un metaanálisis de estos estudios reveló incremento en el riesgo tanto para recurrencia local y regional (odds ratio 2.15 y 3.43, respectivamente) para APBI comparado con irradiación total mamaria, sin embargo, no se observa diferencia en la supervivencia. (9)

### **BRAQUITERAPIA INTERSTICIAL (8)**

Consiste en colocar múltiples catéteres en los tejidos que rodean la cavidad de tumorectomía. Estos catéteres son colocados uniformemente a intervalos de 1 a 1.5 cm para asegurar una cobertura adecuada del volumen blanco (junto con un margen de 2 a 3 cm a su alrededor). El número de catéteres utilizados está determinado por el tamaño y la forma de la cavidad del seroma y la configuración de los catéteres con respecto a las pautas dosimétricas de braquiterapia. Los dos métodos de aplicación de braquiterapia intersticial difieren en la velocidad a la que se administra la dosis de radiación. La fuente en un implante de baja tasa de dosis está dispuesta para proporcionar una dosis periférica mínima alrededor del implante de 45 a 60 Gy durante 4 a 6 días.

La mayoría de los pacientes que usan implantes de alta tasa de dosis han administrado entre 3.4 y 5.2 Gy por fracción, generalmente administrados dos veces al día (con un intervalo mínimo de interfacción de 6 horas), para una dosis total de 32 a 37 Gy entregados durante 4 a 5 días.

Arthur et al informaron sobre el control del tumor y la supervivencia en el estudio grupal cooperativo de APBI del Grupo de Oncología de Radioterápica (RTOG) 95-17 fase I / II usando sólo braquiterapia multicatéter después de una tumorectomía en etapas tempranas. Se seleccionaron pacientes con cáncer de mama. El estudio comparó 66 pacientes tratadas con Radioterapia de tasa de dosis alta y 33 pacientes tratados con tasa de dosis baja.

En una mediana de seguimiento de 73 meses, las tasas de recaída del tumor en el lecho tumoral fueron 3% y 6% para las tasas de dosis altas y bajas, con tasas de supervivencia libres de enfermedad a 5 años del 86% y 94%, respectivamente.

Kuske et al informaron la toxicidad observada en estos pacientes en un seguimiento medio de 32 meses y 34 meses para tasas de dosis altas y bajas.

Durante el tratamiento con APBI, el eritema mamario y edema (cualquier grado) fueron las toxicidades predominantes para ambos métodos.

Dichos efectos se observaron en 51% y 40% de los pacientes alta tasa de dosis, respectivamente. En consecuencia, las tasas fueron 42% y 27% en los pacientes tratados con baja tasa de dosis.

La toxicidad tardía en la forma de engrosamiento de la piel, fibrosis, sensibilidad en los senos y telangiectasia Grado 3 (según los criterios de RTOG /EORTC) se observó en el 4% de los casos de tasa de dosis alta y el 18% en los pacientes que recibieron tratamiento con tasa de dosis baja.

Ningún paciente experimentó efectos adversos de grado 4.

En comparación con otras modalidades de APBI, la braquiterapia intersticial ofrece mejor control y adaptación del suministro de dosis de radiación a variaciones en cavidad, forma o ubicación de la tumorectomía dentro del lecho quirúrgico.

Hay también el beneficio potencial de limitar la toxicidad al tejido sano mientras se administra la dosis máxima al tejido de alto riesgo.

Los órganos de riesgo se pueden evitar con la braquiterapia intersticial mediante uso de diferentes catéteres. La braquiterapia intersticial de tasa de dosis alta se prefiere a la de tasa de dosis baja porque la alta tasa de dosis se asocia con un mejor control de la administración de la dosis, con mayor seguridad radiológica.

Hay algunos desafíos con respecto a la braquiterapia intersticial. Contar con personal con entrenamiento y experiencia es esencial para la planificación del tratamiento y dosimetría para esta técnica.

La apariencia y aceptación del paciente al colocarse múltiples implantes de catéter en la región mamaria durante el transcurso del tratamiento sigue siendo un desafío desalentador para algunos pacientes.

La toxicidad dérmica y el cuidado de las heridas puede complicar el curso postoperatorio de un paciente.

Se han observado aceptables resultados con respecto al control local del tumor, y buena a excelente cosmésis, y generalmente se encuentran toxicidades de bajo grado.

La recaída local elevada en algunos informes puede atribuirse a la selección de pacientes, incluyendo la presencia de carcinoma ductal in situ extenso, el estado desconocido de los márgenes de resección, el estado desconocido de los ganglios linfáticos axilares y márgenes quirúrgicos con tumor positivo sin re-excisión quirúrgica.

En general, la braquiterapia intersticial ofrece datos preliminares que apoya su uso en pacientes seleccionados.

Cuatro estudios aleatorizados Fase III que evalúan APBI han sido publicados, tres de estos estudios tienen obstáculos metodológicos con respecto a reunir la cohorte de pacientes o especificación de la técnica y volumen blanco.

Un metaanálisis de estos estudios reveló incremento en el riesgo tanto para recurrencia local y regional (odds ratio 2.15 y 3.43, respectivamente) para APBI comparado con irradiación total mamaria, sin embargo, no se observa diferencia en la supervivencia.

## **BRAQUITERAPIA INTRACAVITARIA <sup>(8)</sup>**

El trabajo inicial con APBI fue con braquiterapia intersticial, pero el procedimiento y la planificación del tratamiento fueron muy complejos. Los aplicadores de braquiterapia con balón MammoSite (Proxima Therapeutics, Alpharetta, GA) se



desarrollaron en un esfuerzo por proporcionar una técnica fácil de usar para braquiterapia. El aplicador es un catéter esférico de globo de doble luz, inflable de 4 a 5 cm de tamaño, con una luz central para una fuente de tasa de dosis alta de Iridio-192. Después de la tumorectomía, el catéter se coloca en la cavidad mamaria ya sea durante el procedimiento de lumpectomía o posteriormente con técnica cerrada. El globo se infla con 35 a 70 ml de solución salina dependiendo del tamaño de la cavidad de tumorectomía, y el catéter es asegurado en su lugar. La tomografía computarizada se utiliza para evaluar la colocación adecuada del dispositivo. Una colocación de implante aceptable se observa cuando el globo está en contacto con toda la superficie interior de la cavidad de la tumorectomía y la distancia del aplicador a la piel es de al menos 5mm. Se aplica Iridio-192 con alta dosis a través de un cargador remoto para administrar una dosis de irradiación a la cavidad de tumorectomía más un margen. Los pacientes se tratan típicamente dos veces al día durante 10 fracciones durante 5 a 7 días. Este catéter proporciona una técnica fácilmente reproducible para la braquiterapia de mama.

Es el método más utilizado para entregar ABPI en los Estados Unidos. En 2003, Keisch et al informaron inicialmente sobre los primeros 70 pacientes que fueron evaluados para el tratamiento adyuvante con el catéter MammoSite. Estos pacientes formaban parte de un estudio prospectivo multinstitucional, con un protocolo diseñado para evaluar la seguridad y el rendimiento del dispositivo MammoSite. Los criterios de elegibilidad para el estudio incluyeron edad mayor que 45 años e histología ductal invasiva de menos de 2 cm con márgenes quirúrgicos negativos y ganglios axilares negativos. La dosis de irradiación fue 34Gy en 10 en fracciones de 3,4 Gy prescritas a la cavidad de la tumorectomía con un margen de 1 cm. De los 70 pacientes iniciales evaluados para el protocolo, 54 se sometieron a colocación del catéter y 43 completaron con éxito el curso de la braquiterapia. En los otros 11 pacientes, el catéter fue eliminado por varias razones, la más común es la incapacidad del globo para adaptarse a la cavidad de tumorectomía. El dispositivo fue bien tolerado en los 43 pacientes que recibieron terapia. Los pacientes experimentaron solo efectos adversos leves a moderados, con 57% experimentando eritema y solo 5% experimentando a corto plazo descamación. La cosmésis a corto plazo se evaluó utilizando escala de Harvard y fue buena a excelente en el 88% de los pacientes tratados. Sobre la base de estos resultados iniciales, la FDA de EE. UU aprobó el catéter MammoSite para APBI adyuvante en 2002. Una actualización de estos datos a los 39 meses de seguimiento confirmó un resultado cosmético de bueno a excelente en el 86% de los pacientes seguidos por más de 3 años. Hasta la fecha, ningún paciente ha sufrido una recurrencia local.

### **RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA <sup>(8)</sup>**

El atractivo de una sola aplicación intraoperatoria de radioterapia de inmediato después de la escisión tumoral y la eliminación de 6 semanas de aplicación diaria de radioterapia externa (EBRT) es sustancial.

La Radioterapia intraoperatoria fue inicialmente utilizada como un boost intraoperatorio (9 Gy) al lecho tumoral local, seguido de EBRT irradiación de mama total adicional durante 6 semanas.

Los beneficios potenciales fueron la capacidad de administrar dosis a áreas que podrían ser geográficamente y evitar la exposición deliberada de la piel para una mejor cosmesis.

Proulx et al informan una de las primeras experiencias con el uso de IORT como reemplazo de la EBRT post tumorectomía, con uno de los seguimientos más largos. Su estudio piloto incluyó a siete mujeres con enfermedad en estadios I y II con márgenes libres de tumor. El tratamiento del lecho tumoral se procesó utilizando radiación de ortovoltaje, rayos x de 120 kVp en una máquina Picker Zephyr 120 (modificada en el Roswell Park Cancer Institute, Buffalo, NY) colocado en una sala de operaciones designada, con superficie la dosis administrada osciló entre 15 y 20 Gy. (24)

En una mediana de seguimiento de 6 años, se reportaron dos recurrencias locales (paciente 1, margen de 2 mm, 15 Gy; paciente 2, ganglio positivo, 15 Gy). No se reportaron complicaciones, ni se observaron cambios cosméticos asociados a IORT en el seguimiento a largo plazo. Los autores concluyeron que el tejido mamario puede tolerar fracciones únicas de 15 a 20 Gy de radioterapia con ortovoltaje sin toxicidad cosmética u otras. (24)

La experiencia europea con IORT para el cáncer de mama es más extensa que en los Estados Unidos. Vaidya et al, informaron un ensayo piloto utilizando una fuente de rayos X dirigida por haz de electrones (INTRABEAM; Photoelectron Corp, Lexington, MA) para administrar radiación de baja energía (50 kV) desde la punta de una sonda con forma de esfera intercambiable, de tamaño variable aplicadores. Después de la lumpectomía, durante el procedimiento quirúrgico, el aparato es bajado al lecho tumoral con una funda estéril. Se colocan láminas de goma impregnadas de tungsteno en la pared torácica para proteger el corazón y los pulmones, y la dosis cutánea se controla con detectores de termoluminiscencia. Los márgenes quirúrgicos se ajustan al tamaño de la esfera del aplicador con suturas. (24)

La dosimetría varía con el tamaño de la esfera utilizada; con la esfera de aplicación de uso común de 3.5 cm, las dosis de 1 mm a 1 cm de la superficie son de 20 y 5Gy, respectivamente. (24)

Los resultados preliminares de su ensayo inicial de 25 pacientes con el dispositivo utilizado como terapia única o como reemplazo del boost no reveló recurrencia local. El grupo incluyó pacientes con carcinoma ductal y lobulillar invasivo con ganglios positivos y negativos (T1-3). La actualización del estudio de 185 pacientes con una mediana de seguimiento de 45 meses reportó recurrencias locales en dos pacientes. (24)

Varios centros en Europa, Australia y Estados Unidos informan de pacientes acumulados en este estudio (radioterapia intraoperatoria dirigida, o TARGIT). (23)

El uso de esta fuente de rayos X de baja energía tiene la clara ventaja de no requerir un quirófano especialmente diseñado porque la dosis biológica efectiva se atenúa rápidamente. Sin embargo, el hecho que la dosis es de solo 5Gy a 1 cm de la superficie, genera preocupación de que esto pueda ser inadecuado para erradicar el carcinoma oculto y, por lo tanto, proporcionar un número significativo de pacientes con terapia local adecuada usando esta técnica.

Investigadores del Instituto Europeo de Oncología (EIO) en Milán tiene la mayor experiencia con fracción única de Radioterapia Intraoperatoria.

Utilizan una fuente de electrones de alta energía (3 a 9 MeV), referida como ELIOT (Electron IORT). Su técnica implica tumorectomía con margen libre de tumor basado en evaluación intraoperatoria. Se prescriben dosis de hasta 21 Gy de IORT al 90% de la línea de isodosis, que es aproximadamente el equivalente biológico de 60 Gy administrado durante 5 semanas, utilizando un acelerador lineal móvil.

Se coloca un disco de aluminio y plomo por encima del músculo pectoral para minimizar exposición a la radiación torácica. Usando un novedoso sistema retractor, la piel se separa del aplicador de radiación.

En el estudio inicial, los autores informaron que 10 de 84 pacientes experimentaron efectos adversos leves a moderados que consistieron en edema transitorio (tres pacientes), dolor leve en la región mamaria (dos pacientes), hematoma (tres pacientes) e infección (dos pacientes).

Un informe posterior sobre su experiencia con los primeros 237 pacientes tratados con 21 Gy y un seguimiento medio de 19 meses, reportó que tres pacientes (1.4%) desarrollaron cáncer de mama ipsilateral, y dos pacientes (1%) desarrollaron cáncer de mama contralateral. Se reportaron secuelas atribuibles directamente a IORT en el 2.5% de los casos, con cuatro pacientes (1.7%) que presentaron fibrosis mamaria. Aunque prometedor, este informe temprano con 1.4% de tasa de recurrencia local en la mama ipsilateral, necesitará una mediana de seguimiento más larga para sugerir eficacia equivalente con la irradiación de mama total.

Un ensayo de fase III del Instituto Europeo de Oncología se encuentra en curso para comparar irradiación de mama total con IORT, diseñado para reclutar 824 pacientes en 3 años.

Hay inquietudes con la IORT que esperan una evaluación adicional.

Algunos de estos incluyen que la IORT se administra antes de la evaluación patológica del margen quirúrgico, que la IORT se realiza antes del conocimiento del estado ganglionar, los efectos a largo plazo de una sola dosis grande de radiación al tejido mamario, y la eficacia clínica a largo plazo de la IORT.

Los estudios actuales propuestos y en curso deberían hacer mucho énfasis para abordar estas situaciones.

El estudio TARGIT-A fue aleatorizado, de no inferioridad. Mujeres de al menos 45 años con carcinoma ductal invasivo se involucraron en este estudio y se asignaron aleatoriamente a dos brazos: IORT (n=1,721) o Irradiación mamaria total con 50 Gy en fracciones de 2 Gy (n=1,730).<sup>(23)</sup>

Para IORT, se otorgó dosis de 20 Gy a la superficie del lecho tumoral que atenuaba a 5-7 Gy a 1 cm de profundidad.

La aleatorización ocurrió antes de la lumpectomía o después. Del grupo aleatorizado a IORT, 15.2% recibió Irradiación mamaria total si se detectaban factores de mal pronóstico en el estudio histopatológico final, pero se contaron como APBI de acuerdo con el principio de intención a tratar.<sup>(23)</sup>

El objetivo primario fue encontrar la diferencia absoluta en la recurrencia local en la mama conservada, con margen de no inferioridad de 2.5% a 5 años.

La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 29 meses. El riesgo a 5 años para recurrencia local fue de 3.3% para APBI vs. 1.3% para Radioterapia externa (p=0.042). La mortalidad cáncer específico fue similar entre grupos (2.6% para APBI vs. 1.9% para Irradiación mamaria total (p=0.56).<sup>(23)</sup>

La toxicidad fue comparable, y las complicaciones cutáneas grado 3 o 4 fue menos frecuente con IORT (0.2%) vs. Radioterapia externa (0.7%,  $p=0.029$ ). (23)

### **RADIOTERAPIA 3D CONFORMAL Y DE INTENSIDAD MODULADA.** (8)

La radioterapia de haz externo, actualmente se cuenta con dos modalidades la Radioterapia 3D conformal y la Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT). Este enfoque emplea tratamiento con múltiples fotones (habitualmente tres a ocho) no coplanares o tangenciales combinados con un campo de electrones en la superficie para proporcionar una distribución de dosis que se ajusta altamente al volumen blanco con imágenes en 3D: la cavidad de la tumorectomía más un margen de 1 a 2 cm (PTV)

Los equipos auxiliares en 3D basados en computadora de planificación y unidades monitor avanzadas son esenciales para la aplicación de la Radioterapia 3D conformal o de Intensidad Modulada.

Las ventajas de la Radioterapia 3D conformal sobre otras técnicas de APBI incluyen su naturaleza no invasiva y el uso de tecnología ya disponible en la mayoría de los centros que ofrecen radioterapia.

La aplicación puede comenzar después del reporte de histopatología final con respecto a los márgenes quirúrgicos, los ganglios linfáticos axilares y otras características importantes conocidas. Además, se puede lograr una mayor homogeneidad de dosis con esta técnica radioterapéutica en comparación con la braquiterapia.

La Radioterapia de intensidad modulada, un método de nivel superior de Radioterapia 3D conformal, puede mejorar la distribución de dosis en el volumen objetivo mamario a través de la modulación de intensidad de los haces incidentes. Un proceso de optimización proporciona la máxima cobertura del área objetivo y preservación de los órganos adyacentes en riesgo.

La radioterapia 3D conformal, en contraste con la braquiterapia, se asocia con la administración de dosis de radiación a un mayor volumen de tejido mamario.

Es necesario irradiar un volumen objetivo mayor de tejido mamario para evitar falla geográfica durante las respiraciones del paciente.

El uso de múltiples campos de tratamiento en la Radioterapia 3D conformal o Radioterapia de intensidad modulada, también pueden aumentar el volumen de tejido normal irradiado a dosis bajas o moderadas. Sin embargo, estudios recientes demuestran que el uso de Radioterapia 3D conformal con protones para APBI ha mostrado una reducción sustancial en el volumen de las dosis al pulmón y corazón ipsilateral.

Estos hallazgos beneficiosos podrían atribuirse al conocido efecto de pico de Bragg, en el cual los protones pierden energía a medida que se ralentizan en el tejido atravesado produciendo una mejora en la deposición de energía justo antes de que se detengan.

Se ha reportado con Radioterapia 3D conformal una tasa de recaída local que varía de 0% a 25%, con recurrencia local observada en los dos estudios con seguimientos más cortos (mediana de seguimiento de 10 a 18 meses).

Los resultados en cosmesis parecen ser de buenos a excelentes.

Aunque una dosimetría confiable y reproducible podría lograrse mediante la Radioterapia 3D conformal, los resultados a largo plazo se encuentran en curso de estudio.

El estudio RTOG 0413 / NSABP B-39 en curso, es aleatorizado y asigna pacientes después de una tumorectomía a irradiación de mama total versus APBI, en el cual se está valorando que la Radioterapia 3D conformal es una opción más de tratamiento. Este estudio aleatoriza a pacientes con cáncer de mama etapa 0,1 o 2 con tumores  $\leq 3$  cm y  $\leq 3$  ganglios linfáticos positivos a irradiación mamaria total vs. APBI en cualquiera de los 3 métodos (intersticial, intracavitaria, o Radioterapia externa).

La dosis y duración del tratamiento de APBI en este estudio, fue de 34 Gy en fracciones de 3.4 Gy otorgada dos veces al día para tratamiento intersticial e intracavitario y de 38.5 Gy en fracciones de 3.85 Gy otorgadas dos veces al día para Radioterapia externa.

Todos los tratamientos de APBI se otorgan en 5 días. El volumen tratado es la cavidad quirúrgica más un margen de 1 cm para braquiterapia y de 2 a 2.5 cm para radioterapia externa.

La irradiación parcial mamaria acelerada, puede otorgarse en posición supina o prona. La reproducibilidad es muy importante en estos pacientes para asegurar la cobertura total de la cavidad de la lumpectomía más un margen adecuado.

En la planeación de APBI deben considerarse los siguientes conceptos (los cuales tiene sus bases bibliográficas desde el ICRU 50, 60 y 62) (18,19,20)

**Volumen Clínico Blanco (CTV):** Es el volumen de tejido que contiene la enfermedad maligna subclínica microscópica. Debe ser tratado adecuadamente, dependiendo el fin del tratamiento: curativo o paliativo. (18,19,20)

**Volumen Blanco de Planificación (PTV):** Es un concepto geométrico definido para seleccionar los arreglos de campo apropiados que asegura que en el CTV se absorba la dosis prescrita. (18,19,20)

Deben incluirse dentro del volumen el seroma, los clips quirúrgicos, y las diferencias significativas en tejido mamario glandular.

El CTV para APBI debe incluir la cavidad de lumpectomía con un margen de 1.0 a 1.5 cm de expansión. Este volumen no debe extenderse más allá del cuerpo ni a los músculos pectorales, costillas o músculos de la pared torácica. (18,19,20)

Los márgenes para PTV estándar son típicamente de 1.5 cm. El PTV no debe cruzar la línea media hacia la mama contralateral. Los órganos de riesgo incluyen el corazón, pulmón, arteria descendente inferior izquierda y ventrículo izquierdo. Se prefieren técnicas que utilicen mini campos tangenciales y electrones.

La mayoría de la dosis se otorga a través de campos tangenciales, y aproximadamente 20% se otorga a través de campos de electrones. (18,19,20)

**Alfa beta de mama (respuesta aguda):** 3.4 Gy por START Trialists Group 2008

**Alfa beta de mama (respuesta crónica):** 4.6 Gy por START Trialists Group 2008

### **CRITERIOS PARA TRATAMIENTO CON IRRADIACIÓN PARCIAL MAMARIA ACELERADA.**

La justificación para otorgar tratamiento con APBI es que la mayoría de las recurrencias después de la cirugía conservadora se observan en el lecho tumoral o cerca de él (aproximadamente 80%), y la irradiación de esta región a diferencia de

radiar toda la mama puede erradicar la enfermedad residual mientras se mantienen resultados aceptables de cosmesis y toxicidad. (11)

Además, el curso prolongado que conlleva la irradiación mamaria total 3D ha sido un obstáculo en el uso más amplio de cirugía conservadora. (11)

Los criterios de selección aceptados para tratamiento con irradiación parcial mamaria acelerada son (11):

Variable	Criterios de la Sociedad Americana de Braquiterapia (ABS)	Sociedad Americana de Cirujanos de Mama (ASBS)	Estudio NSABP-B39/ RTOG 0413
<b>Edad</b>	50 años	Carcinoma invasivo 45 años, Carcinoma ductal in situ 50 años	18 años
<b>Histología</b>	Invasivo o carcinoma ductal in situ	Carcinoma ductal invasivo, carcinoma ductal in situ.	Carcinoma ductal invasivo unifocal, Carcinoma ductal in situ.
<b>Tamaño</b>	≤3 cm	≤3 cm	≤3 cm
<b>Márgenes quirúrgicos</b>	Negativos	Negativos	Negativos
<b>Ganglios linfáticos</b>	Sin ganglios positivos.	Sin ganglios positivos.	0-3 ganglios linfáticos positivos.
<b>Invasión linfovascular</b>	Negativa.	No se toma en cuenta.	No se toma en cuenta.
<b>Status de receptores de estrógenos.</b>	Positivos o negativos.	No se toma en cuenta.	No se toma en cuenta.

Criterios según las guías de la Sociedad Americana de Radio Oncología (ASTRO) para APBI: (11)

Paciente adecuado para APBI	Considerar tratamiento con APBI	Contraindicados para APBI
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad ≥50 años.</li> <li>• Márgenes quirúrgicos ≥2 mm.</li> <li>• Tumor T1</li> <li>• Tis (Carcinoma ductal in situ).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad entre 40–49 si el resto de los criterios para paciente adecuado se cumplen.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad &lt;40 años.</li> <li>• Márgenes quirúrgicos positivos.</li> <li>• Tamaño &gt;3 cm (carcinoma</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grado histológico bajo a intermedio, tamaño <math>\leq 2.5</math> cm, y márgenes quirúrgicos <math>\geq 3</math> mm.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad <math>\geq 50</math> años sin factores que contraindiquen y al menos uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Clínicamente unifocal con tamaño entre 2.1–3.0 cm</li> <li>• Márgenes quirúrgicos <math>&lt; 2</math> mm.</li> <li>• Invasión linfovascular limitada o focal.</li> <li>• Receptores de estrógenos negativos.</li> <li>• Histología lobulillar invasiva.</li> <li>• Carcinoma ductal in situ puro <math>\leq 3</math> cm que no cumplan criterios para paciente adecuado.</li> <li>• Componente intraductal extenso <math>\leq 3</math> cm.</li> </ul> </li> </ul>	<p>invasivo o carcinoma ductal in situ).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad entre 40–49 que no cumplan con criterios para considerar tratamiento.</li> <li>• Ganglios linfáticos positivos.</li> </ul>
--	--	---

## RECOMENDACIONES GEC-ESTRO PARA SELECCIÓN DE PACIENTES PARA APBI <sup>(12)</sup>

### GRUPO A/ BAJO RIESGO/BUENOS CANDIDATOS PARA APBI:

- Edad  $> 50$  años
- Histologías: Carcinoma ductal invasivo, mucinoso, tubular, medular y coloide.
- Sin invasión linfovascular.
- Cualquier grado histológico.
- Tamaño tumoral pT1-2 ( $< 30$ mm)
- Márgenes quirúrgicos negativos  $> 2$ mm
- Tumores unicéntricos
- Tumores unifocales.
- Sin componente ductal extenso.
- Sin ganglios linfáticos positivos.
- Sin quimioterapia neoadyuvante.

### GRUPO B/ RIESGO INTERMEDIO/ POSIBLES CANDIDATOS PARA APBI:

- Edad >40-50 años
- Histologías: Carcinoma ductal invasivo, Carcinoma lobulillar invasivo, mucinoso, tubular, medular y coloide.
- Sin invasión linfovascular.
- Cualquier grado histológico.
- Tamaño tumoral pT1-2 (<30mm)
- Márgenes quirúrgicos cercanos, pero negativos <2mm
- Tumores unicéntricos
- Tumores multifocales (a menos de 2cm de la lesión inicial).
- Sin componente ductal extenso.
- Ganglios linfáticos positivos pN1mi, pN1a (por linfadenectomía axilar).
- Sin quimioterapia neoadyuvante.

#### GRUPO C/ ALTO RIESGO/ CONTRAINDICADOS PARA APBI:

- Edad <40 años
- Con invasión linfovascular.
- Tamaño tumoral pT2-4 (>30mm)
- Márgenes quirúrgicos positivos.
- Tumores multicéntricos
- Tumores multifocales (a más de 2cm de la lesión inicial).
- Con componente ductal extenso.
- Ganglios linfáticos positivos >pN2a (4 o más ganglios linfáticos positivos), pNx.
- Paciente con antecedente de quimioterapia neoadyuvante.

### **COMPARACIÓN DE DOSIMETRÍAS DE IRRADIACIÓN PARCIAL MAMARIA ACELERADA**

Jian-Jian Qiu, et al. realizó un estudio cuyo propósito fue comparar dosimétricamente 3 técnicas de tratamiento: 3D conformal, radioterapia de intensidad modulada (IMRT) y Terapia volumétrica modulada por arco (V-MAT) en el tratamiento de APBI. (14)



16 pacientes con cáncer de mama T1-2 N0 fueron tratados con 3D conformal (múltiples campos de fotones no coplanares) en el estudio RTOG 0413. Estos casos fueron subsecuentemente replaneados usando IMRT y V-MAT para comparar las diferencias dosimétricas entre estas técnicas. (14)

Los planes en IMRT y V-MAT otorgaron una dosis más conformal al volumen blanco que los de 3D conformal. El volumen de mama ipsilateral que recibía 5 y 10 Gy fue significativamente menor al usar la técnica de V-MAT que con 3D conformal e IMRT.

(15)

La dosis máxima a pulmón y el volumen de pulmón ipsilateral que recibía 10 (V10) y 20 Gy (V20) fue significativamente menor con V-MAT e IMRT. (15)

La técnica de IMRT fue superior a 3D conformal y V-MAT en cuanto a distribución de dosis más bajas a pulmón ipsilateral. (15)

De este estudio se concluyó que las técnicas de V-MAT e IMRT ofrecían una mejora en la conformación de la dosis comparado con la técnica de 3D conformal, sin incrementar la dosis al pulmón ipsilateral. (15)

Con respecto a los constraints de órganos de riesgo aplicados a la técnica de irradiación parcial acelerada de mama se realizó un estudio por Charaghvandi et al. incluye información de la Universidad de Duke (Estados Unidos) y de la Universidad de Utrecht (Holanda). (25)

Debido a la falta de evidencia sobre toxicidad limitante de la dosis, no se han desarrollado curvas de probabilidad de complicaciones en tejidos normales. Se han definido restricciones o constraints razonables basados en estadísticas descriptivas de los parámetros dosimétricos agrupados en cohortes clínicas. (25)

La evidencia actual recomienda los siguientes constraints para teleterapia técnica irradiación parcial acelerada de mama dosis única: Piel D1cc <13.2 Gy, Piel D10cc <9.5 Gy, Pared torácica D20cc <10.2 Gy, Corazón Dosis media <0.6 Gy, Corazón Dmax <3.4 Gy, Mama contralateral Dmax <1.6 Gy, Pulmón ipsilateral dosis media <1.0 Gy, Pulmón contralateral dosis media <0.4 Gy, Ambos pulmones <0.7 Gy. No aplicable en el presente estudio, por el esquema de dosis utilizado, por lo que se basa en los parámetros establecidos en el QUANTEC para radioterapia técnica 3D conformal convencional. (25)

Comparaciones de PTV y órganos de riesgos entre planes de V-MAT, 3D conformal e IMRT usando parámetros dosimétricos estándar:

PTV: Volumen (cc) 236.2

Valor de p

Variable	3D CRT	IMRT	V-MAT	V-MAT vs IMRT	V-MAT vs. 3D	IMRT vs. 3D
Dmax (cGy)	4228.7	4042.2	4153.6	0.000	0.077	0.001
Dmin (cGy)	3066.3	3206.9	3125.8	0.188	0.594	0.293
Dmedia (cGy)	3990.9	3908.2	3970.8	0.000	0.356	0.003

Pulmón ipsilateral: Volumen (cc): 1402.5

Variable	3D CRT	IMRT	V-MAT	V-MAT vs IMRT	V-MAT vs. 3D	IMRT vs. 3D
Dmedia (cGy)	193.2	123.6	148	0.116	0.087	0.017
Dmax (cGy)	3135.6	1655.9	1537.1	0.378	0.000	0.000
V20 (%)	1.5	0.3	0.2	0.603	0.028	0.419
V10 (%)	4.4	1.4	2	0.259	0.030	0.113
V5 (%)	11.1	4.5	7.4	0.045	0.438	0.657

D5 (cGy)	932	438.8	606	0.025	0.053	0.010
----------	-----	-------	-----	-------	-------	-------

Mama ipsilateral

Variable	3D CRT	IMRT	V-MAT	V-MAT vs IMRT	V-MAT vs. 3D	IMRT vs. 3D
50% (%)	46.8	45.3	44.9	0.778	0.391	0.485
100% (%)	20.3	17.3	18.2	0.248	0.276	0.069
V5 (%)	70.9	70.1	60.1	0.000	0.000	0.692
V10 (%)	58.8	59.3	53.6	0.004*	0.042	0.774

Corazón izquierdo: Volumen (cc) 550.9

Variable	3D CRT	IMRT	V-MAT	V-MAT vs IMRT	V-MAT vs. 3D	IMRT vs. 3D
Dmedia (cGy)	76.1	35.9	54.35	0.215	0.232	0.204
Dmax (cGy)	798.9	289.8	292.2	0.912	0.379	0.379
V5 (%)	6.4	0.4	1.0	0.222	0.404	0.384
D20 (cGy)	86.7	66.4	80.1	0.729	0.746	0.486
D30 (cGy)	62.2	42.2	59.0	0.527	0.797	0.205

Corazón derecho:

Variable	3D CRT	IMRT	V-MAT	V-MAT vs IMRT	V-MAT vs. 3D	IMRT vs. 3D
Dmax (cGy)	193	90.2	82.9	0.534	0.385	0.354
D5 (cGy)	110.2	48.4	50.0	0.707	0.228	0.217

#### Mama contralateral

Variable	3D CRT	IMRT	V-MAT	V-MAT vs IMRT	V-MAT vs. 3D	IMRT vs. 3D
Dmax (cGy)	165.2	164.5	184.5	0.498	0.698	0.991
D5 (cGy)	53.2	32.6	61.9	0.056	0.592	0.069

#### Pulmón contralateral

Variable	3D CRT	IMRT	V-MAT	V-MAT vs IMRT	V-MAT vs. 3D	IMRT vs. 3D
Dmax (cGy)	84.4	24.4	44.1	0.097	0.135	0.021
D5 (cGy)	52.5	9.2	19.6	0.066	0.137	0.046

#### Piel

Variable	3D CRT	IMRT	V-MAT	V-MAT vs IMRT	V-MAT vs. 3D	IMRT vs. 3D
Dmax (cGy)	3119.1	2951	2950.8	0.998	0.047	0.073

#### Unidades Monitor (UM)

Variable	3D CRT	IMRT	V-MAT	V-MAT vs IMRT	V-MAT vs. 3D	IMRT vs. 3D
Unidades monitor	707	1161	621	0.000	0.048	0.000

### EXPERIENCIA DOSIMÉTRICA USANDO TÉCNICA 3D CONFORMAL EN APBI

En 2005, Taghian et al., realizó un estudio en el cual se evaluaron 61 pacientes con tumores de 2 cm o menos, sin ganglios linfáticos positivos tratados con técnica 3D conformal modalidad APBI. La dosis prescrita fue 32 Gy en fracciones de 4 Gy, otorgadas dos veces al día. (17)

Se usó combinación de fotones y electrones en el 85% de los pacientes.

Las dosis a PTV y órganos de riesgo obtenidas fueron las siguientes:

#### Cobertura de PTV

Característica dosimétrica	Media	Mediana	Rango
V100%	93%	95%	64–100%
V95%	97%	98%	78–100%
V90%	98%	99%	86–100%

#### Mama ipsilateral

Característica dosimétrica	Media	Mediana	Rango
32Gy	28%	28%	12–50%
24Gy	44%	46%	20–70%
16Gy	52%	52%	25–86%
8Gy	60%	59%	34–92%

#### Pulmón ipsilateral

<b>Característica dosimétrica</b>	<b>Media</b>	<b>Mediana</b>	<b>Rango</b>
Dosis media	1.8 Gy	1.6 Gy	0.2–7.0 Gy
D20	2.6 Gy	2.0 Gy	0.2–11.1 Gy
D10	4.5 Gy	3.7 Gy	0.9–26.3 Gy
D5	6.6 Gy	5.0 Gy	2.2–31.0 Gy
V20	1%	0%	0–14%
V10	3%	2%	0–22%
V5	9%	6%	0–67%

#### Pulmón contralateral

<b>Característica dosimétrica</b>	<b>Media</b>	<b>Mediana</b>	<b>Rango</b>
Dosis media	0.2 Gy	0.1 Gy	0–3.0 Gy
D20	0.4 Gy	0.1 Gy	0–6.3 Gy
D10	0.5 Gy	0.1 Gy	0–7.0 Gy
D5	0.6 Gy	0.2 Gy	0–7.6 Gy
V20	0%	0%	0%
V10	0%	0%	0-1%
V5	1%	0%	0–39%

#### Corazón izquierdo

<b>Característica dosimétrica</b>	<b>Media</b>	<b>Mediana</b>	<b>Rango</b>
Dosis media	0.8 Gy	0.4 Gy	0.1–3.6 Gy
D20	1.3 Gy	0.7 Gy	0.3–6.6 Gy
D10	2.0 Gy	1.2 Gy	0.3–8.4 Gy
D5	2.7 Gy	1.8 Gy	0.4–10.0 Gy
V20	0%	0%	0–1%

V10	0%	0%	0–5%
V5	4%	0%	0–70%

Corazón derecho

Característica dosimétrica	Media	Mediana	Rango
D20	0.4 Gy	0.2 Gy	0–3.5 Gy
D10	0.7 Gy	0.3 Gy	0–3.9 Gy
D5	1.2 Gy	0.5 Gy	0–7.0 Gy
V20	0%	0%	0%
V10	0%	0%	0%
V5	1%	0%	0–8%

Taghian et al. concluyen que la APBI con técnica 3D conformal puede lograr adecuada cobertura de PTV, a la vez de respetar adecuadamente los constraints o restricción en las dosis absorbidas de órganos de riesgo. Por lo tanto, este abordaje no invasivo justifica incrementar la disponibilidad de APBI en pacientes con cáncer de mama en etapa temprana. (17)

#### **JUSTIFICACION:**

En la actualidad a pesar de las estrategias de escrutinio para diagnóstico y nuevas terapéuticas; el cáncer de mama sigue siendo de preocupación mundial ya que en las últimas estadísticas de Globocan 2018 para la incidencia se tiene más de 2 millones de enfermas con cáncer de mama, ocupando el segundo lugar. (después del cáncer de pulmón) Con una mortalidad del 31% de los casos (626 pacientes).

Sin embargo, cuando se hace el análisis estadístico por etapas se ha observado una tendencia de mayor porcentaje de diagnóstico de cáncer de mama en etapas clínicas tempranas (30%), lo que ha permitido explorar nuevas técnicas de radioterapia, dosis y campos de tratamiento que conservan el beneficio oncológico, sin aumentar el perfil de toxicidad aguda y crónica, así como dando el beneficio de preservación de la mama con una cosmesis aceptable.

Una de esas técnicas es la irradiación parcial acelerada de mama (APBI) para pacientes seleccionadas es una técnica equiparable en el beneficio oncológico con técnicas de irradiación total de mama y con la ventaja de menor dosis toxicidad a órganos de riesgo adyacentes al campo de irradiación.

Es por ello, que este protocolo pretende estudiar la comparación dosimétrica (dosis a volumen tratado y dosis a volumen de órganos de riesgo) en las técnicas de APBI 3D, con la RT a mama total en técnica 3D en etapas clínicas IA. Demostrando así la no inferioridad en el beneficio oncológico, sin aumentar las dosis permisibles a

órganos de riesgos y un menor tiempo (una semana) con APBI3D vs 5 semanas en fraccionamiento convencionales a mama total.

### **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:**

¿Existe diferencia en los histogramas dosis- volumen en volumen tratado y constraint de órganos de riesgo de pacientes con cáncer de mama etapas clínica IA tratadas con radioterapia adyuvante a mama total en técnica de 3D comparadas con las tratadas con APBI 3D en el Centro Oncológico Estatal, ISSEMyM, en el periodo de agosto de 2018 a julio de 2020?

### **HIPÓTESIS:**

No existe diferencia en los histogramas dosis -volumen en volumen tratado y constraint de órganos de riesgo de pacientes con cáncer de mama etapas clínica IA tratadas con radioterapia adyuvante a mama total en técnica de 3D comparadas con las tratadas con APBI 3D en el Centro Oncológico Estatal en el periodo de agosto de 2018 a julio de 2020, de acuerdo con la bibliografía consultada para la realización de este trabajo.

### **OBJETIVOS:**

#### *GENERAL:*

Valorar en pacientes con cáncer de mama etapa clínica IA si existe diferencia en el histograma dosis – volumen de volumen tratado y constraints de órganos de riesgo a un grupo tratado con radioterapia mama total en técnica 3D y otro tratado con radioterapia adyuvante con técnica APBI 3D en el centro Oncológico estatal.

#### *ESPECÍFICOS:*

- Identificar expedientes de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama etapa clínica IA tratadas con radioterapia adyuvante a mama total en técnica 3D en el Centro Oncológico Estatal
- Identificar expedientes de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama etapa clínica IA tratadas con radioterapia adyuvante en técnica APBI3D en el Centro Oncológico Estatal.
- Identificar planes de tratamiento en los sistemas de Prowress y Mónaco de pacientes tratadas con RT a mama total 3D y APBI3D
- Comparar los histogramas de volumen tratado en cada grupo de técnicas de tratamiento con radioterapia adyuvante a mama total 3D vs APBI3D
- Comparar los constraints de órganos de riesgos en cada grupo de tratamiento con radioterapia adyuvante a mama total3D vs APBI3D.



- Comparar estadísticamente los resultados de dosimetría (histogramas DV, constraints de órganos de riesgo) de la radioterapia adyuvante mama total con técnica 3D vs APBI3D.
- Analizar estadísticamente si existe diferencia en la dosimetría en cada grupo de comparación de técnica de radioterapia.

## **METODOLOGÍA:**

### *TIPO Y DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO:*

Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo de cohorte histórica.

### *UNIVERSO DE ESTUDIO:*

Expedientes del archivo clínico del Centro Oncológico Estatal de pacientes con cáncer de mama etapa clínica IA que recibieron tratamiento adyuvante en el servicio de radioterapia: separado en dos grupos; los que recibieron RT con técnica 3D y otro grupo que recibió APBI3D tratados en el periodo de agosto de 2018 a julio de 2020.

### *MUESTREO:*

No probabilístico de oportunidad, consecutivo y de cuota.

### *TAMAÑO DE LA MUESTRA:*

De cuota conformada por el total de expedientes clínicos con diagnóstico de cáncer de mama etapa clínica IA tratadas con radioterapia adyuvante en el Centro oncológico Estatal, ISSEMyM.

### *ANÁLISIS ESTADÍSTICO:*

Se realizará un análisis descriptivo de las variables demográficas, clínicas y patológicas de las pacientes incluidas en este estudio.

Para las variables cualitativas categóricas se utilizará distribución de frecuencias.

Para las variables cuantitativas se realizarán medidas de tendencia central.

Para determinar la fuerza de asociación entra la variable se realizará modelos de regresión logística múltiple.

Para el análisis de comparación de diferencias entre las técnicas de RT 3D vs 3DAPBI con cada uno de sus histogramas y constraints de órganos de riesgo respectivos, se usará la U de Mann Whittney y  $X^2$

La captura de los datos y su respectivo análisis estadístico se realizará en una base de datos de EXCEL versión 16.35.

## **CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION**

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- Expedientes de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama EC IA tratadas con radioterapia adyuvante en el Centro oncológico Estatal en el periodo de agosto de 2018 a julio de 2020.
- Expedientes de pacientes con cáncer de mama ECIA que recibieron radioterapia adyuvante y que especifique la dosis total y el número de fracciones otorgadas.
- Expediente de pacientes con cáncer de mama ECIA que completaron el tratamiento de radioterapia.
- Expedientes de pacientes con cáncer de mama ECIA que cuente con plan de tratamiento de radioterapia en sistema Prowress o Mónaco.
- Expedientes de pacientes con cáncer de mama ECIA que cuente con plan de tratamiento de radioterapia especificando el histograma dosis-volumen, Dmax, Dmed, Dmin de volúmenes de tratamiento y dosis prescrita a 95% del volumen tratado.
- Expedientes de pacientes con cáncer de mama ECIA que expresen receptores hormonales según la definición de la Asociación Americana de Patólogos, se clasifique en inmunofenotipo luminal A o luminal B.
- Expediente de pacientes con cáncer de mama ECIA mayores o igual a 50 años.
- Expedientes de pacientes con cáncer de mama ECIA tratadas con cirugía conservadora y con ganglio centinela negativo o disección radical de axila con ganglios patológicos negativos.
- Expedientes de pacientes con cáncer de mama ECIA con reporte de patología de pieza quirúrgica con SBR 3 a 5 puntos y SBR 6 a 7 puntos
- Expedientes de pacientes con cáncer de mama ECIA con reporte de patología de pieza quirúrgica con enfermedad unifocal y con márgenes quirúrgicos negativos.
- Expedientes de pacientes con cáncer de mama ECIA tratadas con hormonoterapia.
- Pacientes que cuenten con las características clínicas y de tratamiento (variables) que se pretenden analizar (anexo 1).

## **CRITERIOS DE EXCLUSION:**

- Expedientes de pacientes que no tengan el diagnóstico de cáncer de mama ECIA.
- Expedientes de pacientes con cáncer de mama ECIA que no recibieron radioterapia adyuvante.
- Expedientes de pacientes que abandonaron o no cumplieron el tratamiento de radioterapia adyuvante
- Expedientes de pacientes con cáncer de mama ECIA con puente mayor de 32 cm.
- Expedientes de pacientes con cáncer de mama ECIA que recibieron quimioterapia adyuvante o neoadyuvante.
- Expedientes de pacientes con cáncer de mama ECIA triple negativo
- Expedientes de pacientes con cáncer de mama ECIA con alto grado SBR 9
- Expedientes de pacientes con cáncer de mama ECIA y con componente de carcinoma lobulillar in situ
- Expedientes de pacientes que no tengan el plan de tratamiento de radioterapia en Prowress o Mónaco.

## **OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES:**

### *VARIABLE PREDICTORA:*

Tratamiento de radioterapia adyuvante con técnica de mama total 3D en pacientes con cáncer de mama EC IA.

Tratamiento de radioterapia adyuvante con técnica de APBI 3D en pacientes con cáncer de mama EC IA.

### *VARIABLE PREDECIBLE:*

Histograma dosis volumen de volumen tratado, en radioterapia adyuvante con técnica mama total 3D

Histograma dosis volumen de volumen tratado, en radioterapia adyuvante con técnica APBI3D

Constraints de órganos de riesgo en radioterapia adyuvante con técnica de mama total 3D

Constraints de órganos de riesgo en radioterapia adyuvante con técnica APBI3D

Tabla 1 Operacionalización de variables:

VARIABLE	DEFINICIÓN TEÓRICA	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	INDICADORES Y MEDICIÓN
EDAD	Tiempo que ha vivido un ser orgánico Contando desde su nacimiento	Años cumplidos, sin tomar en cuenta meses transcurridos	Cuantitativa discreta	Años cumplidos
LADO DE MAMA AFECTADA	Número y disposición de glándulas mamarias en el humano	2 manas una a cada lado de la línea media anatómica. Mama con cáncer	Cualitativa nominal	Derecha Izquierda ambas
ETAPA CLINICA	Definido por la AJCC 8va edición. Clasificación anatómica	Toma en cuenta en T: tamaño de tumor <2cm T1a: <0.5 cm T1b: >0.5ay <1cm T1c: >1 y <2cm Sin ganglios y sin metástasis a distancia	Cualitativa ordinal	IA anatómica
PERFIL MOLECULAR	Dado por el colegio americano de patólogos Toman en cuenta % de receptores de estrógenos, progesterona. Expresión de Her 2 neu y % del KI67	Receptores hormonales positivos con reporte de $\geq 1\%$ Her 2 neu se reporta en (+) negativo, (++) indeterminado y (+++) positivo  KI67 <14% con RH positivos y Her 2 neu negativo se considera Luminal A	Cualitativa nominal	Luminal A Luminal B

		Ki67 >14% con algún receptor hormonal positivo o ambos y Her 2 neu negativo es luminal B		
TAMAÑO DE TUMOR	Unidad de longitud del diámetro del tumor	Dada por el sistema internacional de unidades y valorada en la AJCC 8va edición	Cuantitativa continua	en mm con decimas
ABORDAJE GANGLIONAR	Tipo de cirugía para determinar la presencia de carcinoma en ganglios micro o macroscópicos	Sin ganglios clínicamente visibles o palpables se determina biopsia de ganglio centinela. Abordaje etapificador y terapéutico la disección radical de axila	Cualitativa nominal	Biopsia de ganglio centinela DRA
GRADO HISTOLOGICO(SBR)	Descripción de un tumor según cuan anormales se observan las células y los tejidos al microscopio y cuan rápido se podrían multiplicar y diseminar las células cancerosas. Determinado por la escala de Scarff-Bloom-Richardson	Parámetros: Formación de túbulos (>75%, 10-75%, <10%) Tamaño nuclear (pequeño, intermedio o grande). Cuenta mitótica (0-7 mitosis, 8-14 mitosis, >15 mitosis). Bien diferenciado, moderadamente diferenciado	Cualitativa ordinal	SBR3 SBR4 SBR5 SBR6 SBR7

		y pobremente diferenciado.		
HISTOGRAMA DV VOLUMEN TRATADO(CTV)a 95% del volumen TECNICA DE 3D	Representación gráfica en dos dimensiones en el cual se correlaciona y analiza la cantidad de dosis que llega a determinada proporción de volumen.	Cobertura mínima de 95% de la dosis al 95% del volumen.	Cuantitativa continua	Dada en cGy Nominal BED
HISTOGRAMA DV VOLJME TRATADO(CTV)a 95% del volumen TECNICA DE APBI	Representación gráfica en dos dimensiones en el cual se correlaciona y analiza la cantidad de dosis que llega a determinada proporción de volumen.	Cobertura mínima de 95% de la dosis al 95% del volumen.	Cuantitativa continua	Dada en cGy Nominal BED
DOSIS DE RADIOTERAPIA ADYUVANTE 3D	Energía media de cualquier tipo de radiación que se deposita en un volumen de masa de cualquier tipo de material.	Dada en Gy según prescripción.	Cualitativa nominal	39Gy/13FX 42.5Gy/16FX 50Gy/25FX Otro esquema
DOSIS DE RADIOTERAPIA ADYUVANTE APBI3D	Energía media de cualquier tipo de radiación que se deposita en un volumen de masa de	Dada en Gy según prescripción.	Cualitativa nominal	38.5Gy/10FX BID 30Gy/5Fx Otro esquema

	cualquier tipo de material.			
VOLUMEN DE CTV Dmax Dmin EN RT TECNICA 3D	Incluye el volumen blanco macroscópico, así como las regiones de diseminación de la enfermedad directa y local subclínica (dosis máxima y mínima de cobertura) en base a ICRU 50, 60 y 62.	El CTV contiene volúmenes que pueden no contener volumen demostrable, pero están consideradas de riesgo, como ganglios linfáticos regionales.	Cuantitativa Continua en volumen de CTV Y en la Dmax Cuantitativa discreta	Para el volumen en cc Para la Dmax en cGy Dosis nominal BED
VOLUMEN DE CTV Dmax Dmin EN RT TECNICA APBI3D	Incluye el volumen blanco macroscópico, así como las regiones de diseminación de la enfermedad directa y local subclínica (dosis máxima y mínima de cobertura) en base a ICRU 50, 60 y 62.	El CTV contiene volúmenes que pueden no contener volumen demostrable, pero están consideradas de riesgo, como ganglios linfáticos regionales.	Cuantitativa Continua en volumen de CTV Y en la Dmax Cuantitativa discreta	Para el volumen en cc Para la Dmax en cGy Dosis nominal BED
CONSTRAINT PULMON IPSILATERAL Dmed, Dmax, V20 V10 TECNICA 3D	Restricción en las dosis absorbidas por el pulmón ipsilateral a volumen irradiado, definido por QUANTEC.	V20 <=30%. Dmed: 7 Gy	Cuantitativa discreta	Para Dmed y Dmax en cGy Nominal BED  Para V20 y V10 en porcentaje (%) de órgano

<p>CONSTRAINT PULMON IPSILATERAL Dmed, Dmax V20 V10 TECNICA APBI3D</p>	<p>Restricción en la dosis absorbida por el pulmón ipsilateral a volumen irradiado, definido por QUANTEC. Dmax: Máxima cantidad de radiación que se deposita en un tejido a determinada profundidad. V20: Porcentaje de tejido pulmonar normal que recibe al menos 20 Gy, dependiente del volumen pulmonar total. Técnica irradiación parcial acelerada de mama</p>	<p>V20 &lt;=30%. Dmed: 7 Gy</p>	<p>Cuantitativa discreta</p>	<p>Para Dmed y Dmax en cGy Nominal BED  Para V20 y V10 en porcentaje (%) de órgano</p>
<p>CONSTRAINT CORAZON Dmed, Dmax, V5 TECNICA 3D</p>	<p>Restricción en la dosis absorbida por el corazón, definido por QUANTEC. Dmax: Máxima cantidad de radiación que se deposita en un tejido a determinada profundidad.</p>	<p>V25: &lt;10% Dmed: &lt;26 Gy (Pericardio) V30: &lt;46% (Pericardio)</p>	<p>Cuantitativa discreta</p>	<p>Para Dmed y Dmax en cGy Nominal BED  Para V20 y V10 en porcentaje (%) de órgano</p>



	<p>V5: Porcentaje de tejido cardíaco normal que recibe al menos 5 Gy, dependiente del volumen cardíaco total. Técnica irradiación total de mama.</p>			
<p>CONSTRAINT CORAZON Dmed Dmax V5 TECNICA APBI3D</p>	<p>Restricción en la dosis absorbida por el corazón, definido por QUANTEC. Dmax: Máxima cantidad de radiación que se deposita en un tejido a determinada profundidad. V5: Porcentaje de tejido cardíaco normal que recibe al menos 5 Gy, dependiente del volumen cardíaco total. Técnica irradiación parcial acelerada de mama.</p>	<p>V25: &lt;10% Dmed: &lt;26 Gy (Pericardio) V30: &lt;46% (Pericardio)</p>	<p>Cuantitativa discreta</p>	<p>Para Dmed y Dmax en cGy Nominal BED  Para V20 y V10 en porcentaje (%) de órgano</p>

<p>CONSTRAIN PIEL Dmax TECNICA DE RT 3D</p>	<p>Restricción en la dosis absorbida por la piel, definido por QUANTEC. Dmax: Máxima cantidad de radiación que se deposita en un tejido a determinada profundidad. Técnica irradiación total de mama.</p>	<p>A 120 cc 1 fracción: 26 Gy 3 fracciones: 30 Gy (10 Gy/fx) 4 fracciones: 36 Gy (9 Gy/fx) 5 fracciones: 40 Gy (8 Gy/fx)</p>	<p>Cuantitativa discreta</p>	<p>En cGy Nominal BED</p>
<p>CONSTRAIN PIEL Dmax TECNICA APBI3D</p>	<p>Restricción en la dosis absorbida por la piel, definido por QUANTEC. Dmax: Máxima cantidad de radiación que se deposita en un tejido a determinada profundidad. Técnica irradiación parcial acelerada de mama.</p>	<p>A 120 cc 1 fracción: 26 Gy 3 fracciones: 30 Gy (10 Gy/fx) 4 fracciones: 36 Gy (9 Gy/fx) 5 fracciones: 40 Gy (8 Gy/fx)</p>	<p>Cuantitativa discreta</p>	<p>En cGy Nominal BED</p>
<p>PORCENTAJE DE INHOMOGENEIDAD EN RT TECNICA 3D</p>	<p>Proporción de propiedades físicas y radiológicas diferentes al agua que presentan los tejidos que afectan la</p>	<p>Tomando en cuenta el ICRU 50 con inhomogeneidad &lt;12%.</p>	<p>Cuantitativa continua</p>	<p>En porcentaje con decimas</p>

	distribución de manera uniforme de la dosis de radiación. Técnica irradiación total de mama.			
PORCENTAJE DE INHOMOGENEIDAD EN RT TECNICA APBI3D	Proporción de propiedades físicas y radiológicas diferentes al agua que presentan los tejidos que afectan la distribución de manera uniforme de la dosis de radiación. Técnica irradiación parcial acelerada de mama.	Tomando en cuenta el ICRU 50 con inhomogenidad <12%.	Cuantitativa continua	En porcentaje con decimas
UNIDADES MONITOR (UM) EN RT 3D	Tiempo en que el un acelerador lineal deposita 1 cGy.	Una unidad monitor equivale a 1 cGy de dosis absorbida en agua bajo condiciones específicas de calibración. (UM)	Cuantitativa discreta	Redondeada a número entero de UM Decimas de $\geq 0.5$ sube al entero inmediato mayor. Menor a este corte baja al número entero inmediato inferior
UNIDADES MONITOR (UM) EN RT APBI3D	Tiempo en que el un acelerador lineal	Una unidad monitor equivale a 1 cGy de dosis absorbida en	Cuantitativa discreta	Redondeada a número entero de UM Decimas de $\geq 0.5$ sube al

	deposita cogí.	1	agua bajo condiciones específicas de calibración. (UM)		entero inmediato mayor. Menor a este corte baja al n Cuantitativa discreta número entero inmediato inferior
--	-------------------	---	--	--	--

## PROCEDIMIENTO:

Se asistirá al archivo clínico.

Se solicitará la hoja de registro de expedientes con diagnóstico de cáncer de mama ECIA y se seleccionara los que recibieron radioterapia adyuvante.

Se identificará el total de expedientes que cumplan los criterios de inclusión y exclusión, se recabaran los datos en la hoja de recolección de datos (anexo 1).

Se separarán los expedientes en aquellos que recibieron RT adyuvante con técnica de 3D y los que recibieron RT adyuvante con técnica de APBI3D.

Se observará el plan de tratamiento de cada uno de los expedientes seleccionados y separados por técnicas de RT y se determinará los volúmenes en centímetros cúbicos del CTV del volumen tratado, dosis máxima, dosis mínima y porcentajes de inhomogeneidad; este último siguiendo los criterios de autorización del ICRU 62.

Se observará las dosis máximas, medias y porcentajes de órganos de riesgo que se lleva: pulmón (V20, V10) y corazón (V5) siguiendo los parámetros estimados en el QUANTEC.

Se observará las dosis máximas de piel que se lleva en técnica 3D y técnica APBI-D: siguiendo las dosis estimadas estimados en el QUANTEC.

Las dosis que reciba el CTV y los órganos de riesgo a estudiar en cada una de las técnicas de tratamiento cuando sean esquemas hipo fraccionados se documentará las dosis nominales y la dosis en BED según la fórmula de conversión a fraccionamiento convencional a continuación descrita (considerando un alfa/beta de efecto agudo y control tumoral de 4.2

BED:  $D(1 + (d)/\alpha\beta)$ . Con "D" es la dosis total del tratamiento y "d" es la dosis por fracción.

Una vez obtenido los datos se ordenarán en una matriz en Excel diseñada expresamente para este trabajo y se procederá al análisis estadístico y descriptivo, así como a la comparación de los datos entre cada una de las técnicas y las variables que se consideraron.

Se realizará análisis de los datos de acuerdo con las pruebas estadísticas que previamente se determinaron y se emitirá las conclusiones de este protocolo.

## IMPLICACIONES ÉTICAS:

Tomando en cuenta las consideraciones éticas establecidas en la declaración de Helsinki hasta las modificaciones de Edimburgo Escocia en octubre del 2000; así como las contempladas en la ley general de salud de los Estados Unidos

Mexicanos. En exclusivo para este protocolo de investigación no existe una implicación ética razonable puesto que es un estudio retrospectivo y solo describe y compara variables de expedientes.

Sin embargo, al momento de recabar los datos de los expedientes se guardará la confidencialidad de los datos obtenidos de las pacientes.

Según la ley actual de protección de datos emitida en 2008.

## RESULTADOS

Se realizó la recolección de datos de 30 pacientes de sexo femenino, entre 41 y 72 años, con mediana de 52 años, media de 53.83 años y moda de 52 años.

### Estadísticos descriptivos

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Desviación
Edad	30	41	72	53,83	8,746
N válido (por lista)	30				

### Estadísticos

Edad

N	Válido	30
	Perdidos	0
Media		53,83
Mediana		52,40
Moda		52

### Edad

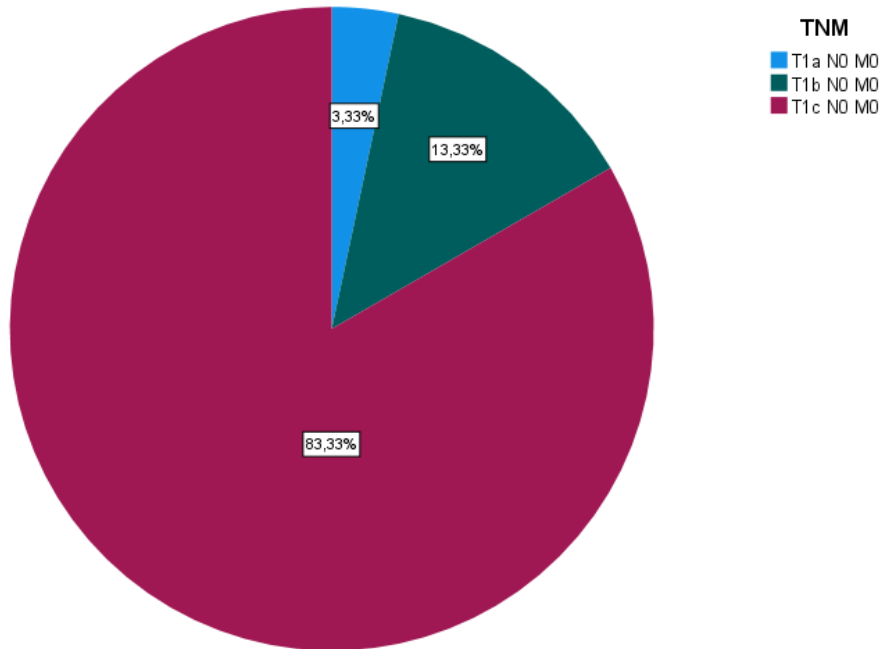
	N	%
41	3	10,0%
42	1	3,3%
43	1	3,3%
45	1	3,3%
47	3	10,0%
48	2	6,7%
51	1	3,3%
52	4	13,3%

53	1	3,3%
58	1	3,3%
59	2	6,7%
60	2	6,7%
61	1	3,3%
62	1	3,3%
63	1	3,3%
64	2	6,7%
65	1	3,3%
66	1	3,3%
72	1	3,3%

En cuanto a la etapa clínica el 100% de los pacientes son etapa clínica IA, encontrándose etapificación T1a en el 3.3% de las pacientes, T1b en el 13.3% y T1c 83.3%.

<b>TNM</b>		
	N	%
T1a N0 M0	1	3,3%
T1b N0 M0	4	13,3%
T1c N0 M0	25	83,3%

Gráfico circular Recuento de TNM



Predominó la afección de la mama derecha en 53.3% de las pacientes comparado con la mama izquierda con 46.7% de afección.

**Mama afectada**

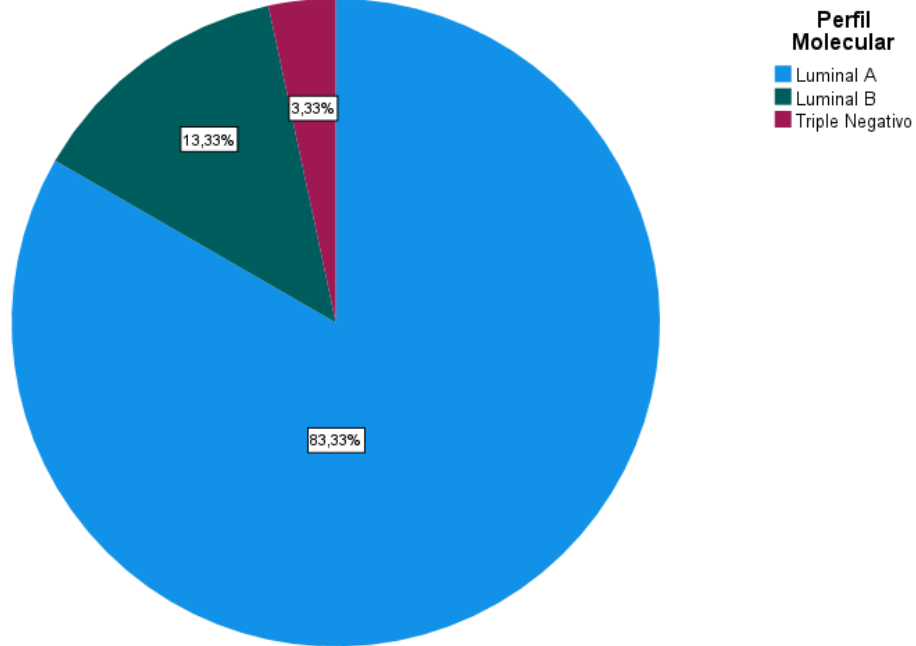
	N	%
Derecha	16	53,3%
Izquierda	14	46,7%

En cuanto al perfil molecular del cáncer de mama, predominó el perfil Luminal A con 83.3% de la muestra. El perfil Luminal B representó 13.3% y el Triple Negativo solo el 3.3%.

**Perfil Molecular**

	N	%
Luminal A	25	83,3%
Luminal B	4	13,3%
Triple Negativo	1	3,3%

Gráfico circular Recuento de Perfil Molecular



En cuanto al tamaño tumoral la muestra comprendía tumores entre 5 mm y 20 mm. Se encontró una media de 15.43 mm, mediana de 15.5 mm y moda de 20 mm que representaba el 36.7% de la muestra.

Tamaño tumoral

	N	%
5	1	3,3%
7	1	3,3%
8	1	3,3%
10	2	6,7%
11	1	3,3%
12	1	3,3%
13	2	6,7%
14	3	10,0%
15	3	10,0%
16	2	6,7%
17	1	3,3%
18	1	3,3%
20	11	36,7%



### Estadísticos

Tamaño tumoral

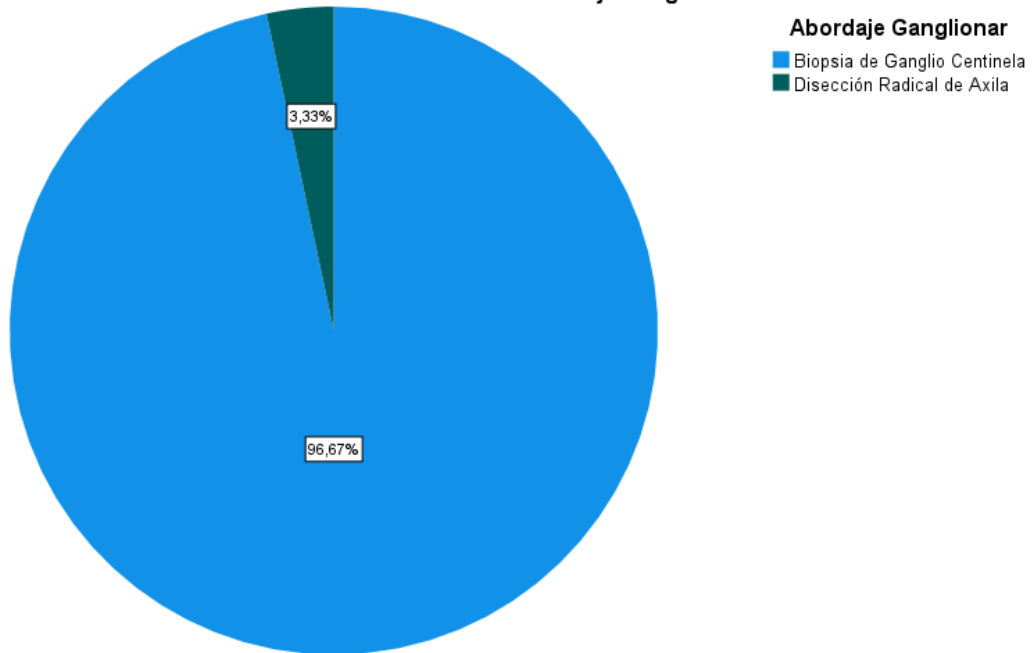
N	Válido	30
	Perdidos	0
Media		15,43
Mediana		15,50
Moda		20

Con respecto al abordaje ganglionar se realizó biopsia de ganglio centinela en 96.7% de las pacientes, en contraste con la Disección radical de axilar que sólo se llevó a cabo en el 3.3% de las pacientes.

### Abordaje Ganglionar

	N	%
Biopsia Ganglio centinela	29	96,7%
Disección radical de axila	1	3,3%

Gráfico circular Recuento de Abordaje Ganglionar

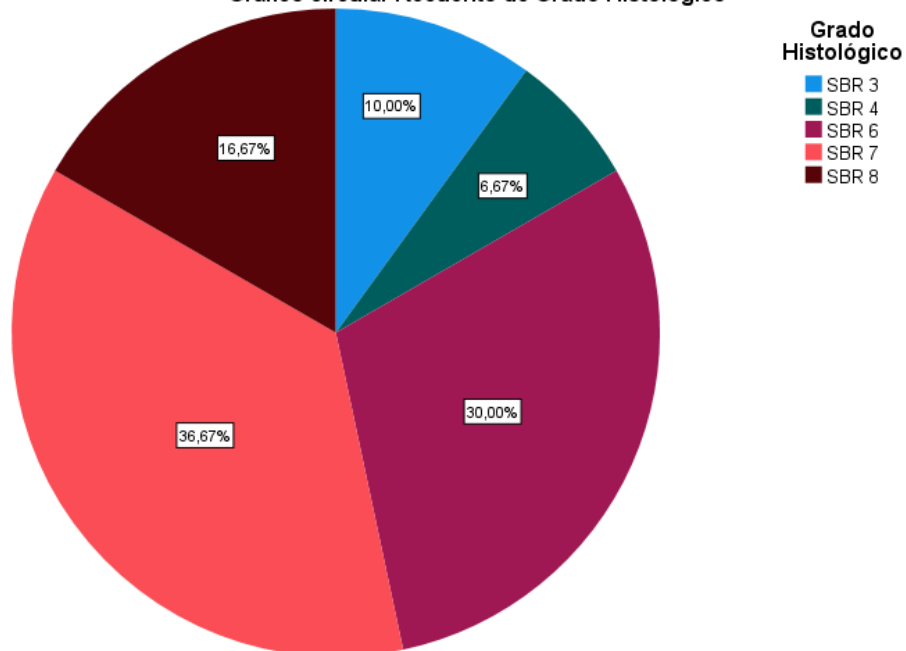


Al recolectar los datos sobre el grado histológico tumoral de las pacientes, se encontraron que comprendía entre SBR 3 y SBR 8, sin embargo, no se encontraron pacientes con SBR 5, correspondiendo el mayor porcentaje de la muestra al grado histológico clasificación SBR 7 con un 36.7% de la muestra.

Grado Histológico

	N	%
SBR 3	3	10,0%
SBR 4	2	6,7%
SBR 6	9	30,0%
SBR 7	11	36,7%
SBR 8	5	16,7%

Gráfico circular Recuento de Grado Histológico

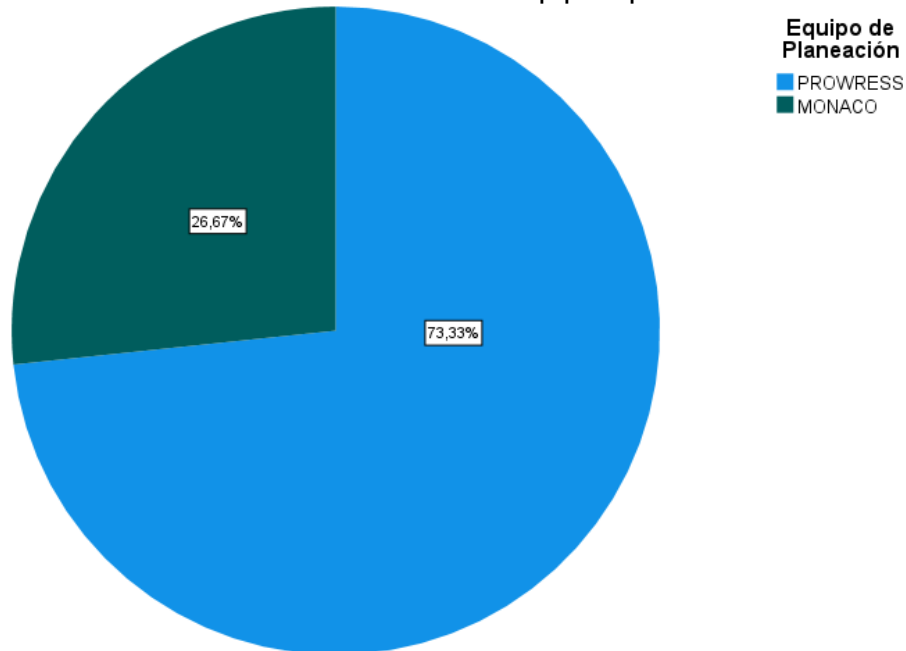


La planeación del tratamiento de radioterapia se llevó a cabo en dos equipos: PROWRESS y MONACO. La mayor proporción de tratamientos planeados de las pacientes incluidas en el presente trabajo correspondió a PROWRESS con un 73.3%, mientras que en el sistema MONACO se realizó la planeación de 26.7% de los tratamientos.

Equipo de Planeación

	N	%
PROWRESS	22	73,3%
MONACO	8	26,7%

Gráfico circular Recuento de Equipo de planeación



## ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Se utilizará el programa estadístico SPSS V 23 para elaborar los análisis estadísticos y construcción de figuras de este trabajo de tesis.

Se describirán las características de la población en estudio, para las variables cualitativas, se reportará número y porcentaje, para las variables cuantitativas se realizará la prueba de Shapiro Wilk para determinar la distribución de los datos y se tomará un p valor como estadísticamente significativo. Las variables con distribución normal serán reportadas con media y desviación estándar, mientras que, para las variables con libre distribución, serán reportadas con mediana y rango intercuartilar 25-75.

Para el análisis inferencial, se tomará a la variable dosis de radioterapia para formar un grupo tratado con radioterapia de mama total en técnica 3D y el segundo grupo como radioterapia adyuvante con técnica APBI 3D. Las variables cualitativas serán reportadas con número y frecuencia y se realizará prueba de  $\chi^2$  de Pearson para aquellas variables con las que sea posible formar una tabla de contingencia 2x2, mientras que, para las variables cualitativas nominales, con las que sea posible formar 3 o más grupos, se aplicará la prueba de  $\chi^2$  de tendencia lineal. Se tomará un p valor menor a 0.05 como estadísticamente significativo y demostrar diferencia entre los dos diferentes grupos de tratamiento. Para las variables cuantitativas, se aplicará la prueba de Shapiro Wilk para determinar la distribución de los datos, se tomará un p valor menor a 0.05 como estadísticamente significativo, las variables con distribución normal serán reportadas con mediana y desviación estándar y para las variables con libre distribución, se utilizará mediana y rangos intercuartilares 25-75. Se utilizará la prueba t de student para comparar las medias de las variables

con distribución normal y para las variables con libre distribución, se utilizará la prueba U de Mann Whitney, se tomará un p valor menor a 0.05 como estadísticamente significativo para ambas pruebas y determinar si existe diferencia entre los grupos.

*Análisis descriptivo.*

Tabla 1. Características de la población.	
Variable	<b>n= 31</b>
Terapia.	
<i>Irradiación parcial acelerada de mama3D.</i>	14 (45.2%)
<i>Radioterapia Mama total 3D.</i>	17 (54.8%)
CTV 95%	3813.1 (3732 - 3865)
D Máx. CTV.	4405 (4225.3 – 4488.2)
Pulmón ipsilateral V 20.	11.6 (2.42 – 18.3)
Pulmón ipsilateral V 20.	
<i>Menos de 10%.</i>	13 (41.9%)
<i>Entre 10 a 20%.</i>	14 (45.2%)
<i>Más de 20%.</i>	4 (12.9%)
Pulmón ipsilateral D Max.	4169.4 (3438.8 – 4356.9)
Corazón D med.	0 (0 – 253.4)
Porcentaje de inhomogeneidad.	12.9 (11.11 – 15.29)
Corazón V 5.	
<i>Menos de 10%.</i>	22 (71%)
<i>Entre 10 a 20%.</i>	7 (22.6%)
<i>Más de 20%.</i>	2 (6.5%)
Se muestra mediana y rango intercuartilar (27-75%) para variables cualitativas con libre	

distribución y número con porcentaje para variables cualitativas.

La muestra está conformada por 31 individuos, de los cuales el 45.2% recibió la terapia de Irradiación Parcial Acelerada de Mama y el 54.8% recibió Radioterapia Mama total 3D. Al evaluar el CTV 95%, se encontró una mediana de 3813.1 (3732 - 3865). En cuanto a la Dosis Máxima al CTV, el 75% de los pacientes tenía menos de 4488.2, con una mediana de 4405. Respecto al porcentaje de pulmón ipsilateral V 20, se encontró una mediana de 11.6 (2.42 – 18.3), de los cuales, el 41.9% tenía menos de 10% el 45.2% tuvo entre 10 a 20% y el 12.9% correspondió a un porcentaje mayor de 20% de pulmón ipsilateral V 20. En cuanto a pulmón ipsilateral D Max, se encontró una mediana de 4169.4 (3438.8 – 4356.9).

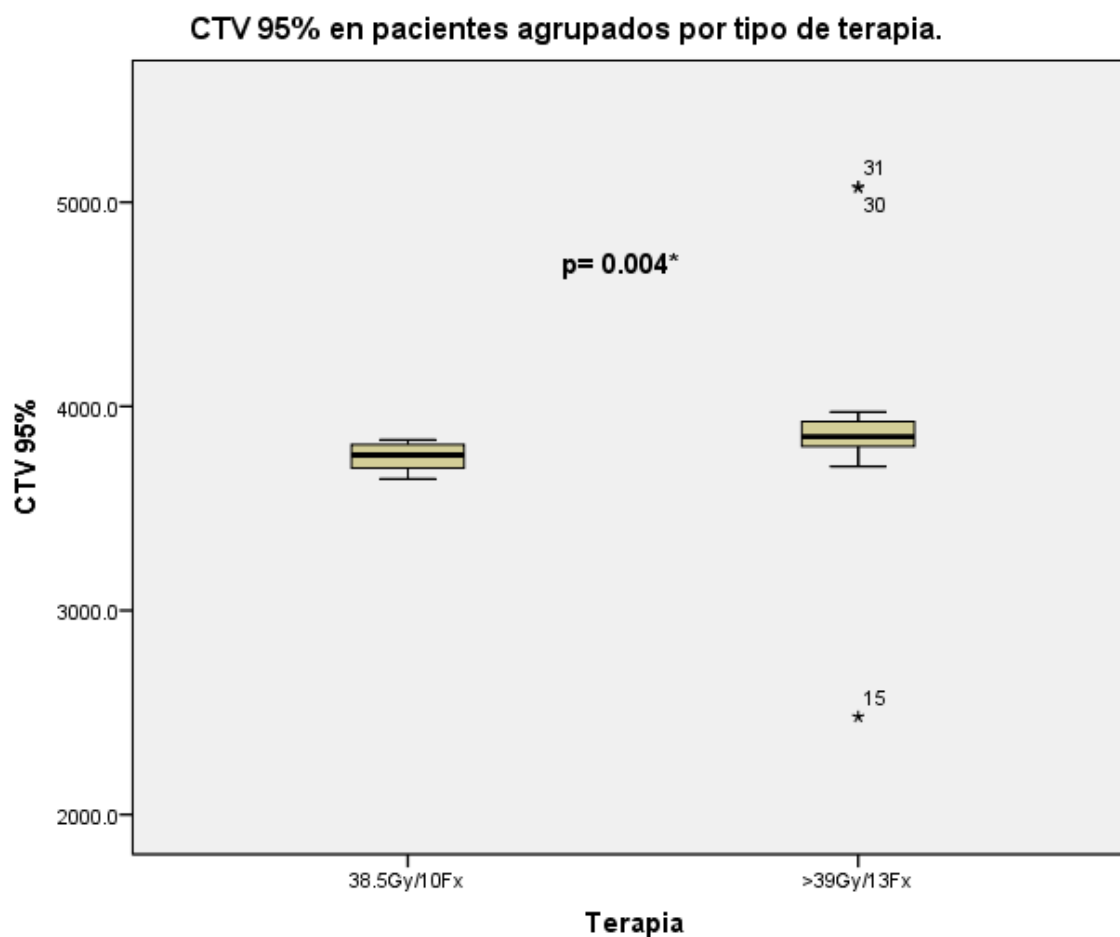
Se evaluó el porcentaje de inhomogeneidad, encontrando una mediana de 12.9 (11.11 – 15.29). Respecto a corazón V5, agrupado en 3 categorías, se encontró que 71% de los pacientes tenían un corazón V5 menor a 10%, el 22.6% se localizaron en el grupo de 10 a 20% y solo el 6.5% contaba con un corazón V5 mayor a 20% (Tabla 1).

#### *Análisis inferencial.*

Se agruparon a los pacientes de acuerdo con el tipo de terapia recibida, de los cuales, 14 pacientes recibieron la terapia Irradiación Parcial Acelerada de mama y 17 pacientes recibieron Radioterapia Mama Total y se realizó la inferencia para todas las variables en estudio.

Para el CTV 95%, los pacientes con la terapia Irradiación Parcial Acelerada, tuvieron una mediana de 3761.5 (3692.9 – 3814.3), encontrando diferencias estadísticamente significativas con los pacientes que recibieron Radioterapia Mama Total, con una mediana de 3851 (3783 - 3948)  $p= 0.004$  (Tabla 2 y figura 1).

Tabla 2. Comparación entre tipos de terapia			
Variable	Irradiación parcial acelerada de mama (n= 14)	Radioterapia Mama total 3D (n=17).	p valor.
CTV 95%	3761.5 (3692.9 – 3814.3)	3851 (3783 - 3948)	<b>0.004*</b> <sup>U</sup>
D Máx. CTV.	4260.7 (4183.7 – 4347.7)	4459.1 (4405.7 – 4507.9)	<b>0.004*</b> <sup>U</sup>
% Pulmón ipsilateral V 20.	1.91 (0.4 -3.9)	18 (13.2 – 19.8)	<b>&lt;0.001*</b> <sup>U</sup>
% Pulmón ipsilateral V 20. <i>Menos de 10%.</i> <i>Entre 10 a 20%.</i> <i>Más de 20%.</i>	13 (92.9%) 1 (7.1%) 0 (0%)	0 (0%) 13 (76.5%) 4 (23.5%)	<b>&lt;0.001*</b> <sup>Xi</sup>
Pulmón ipsilateral D Max.	3607.4 (3239.3 – 3952.5)	4312 (4228 – 4475.9)	<b>&lt;0.001*</b> <sup>U</sup>
Corazón D med.	0 (0 – 2.9)	182 (0 – 530.4)	<b>0.011*</b> <sup>U</sup>
Porcentaje de inhomogeneidad.	11.1 (10.9 – 11.4)	15 (12.9 – 16.6)	<b>&lt;0.001*</b> <sup>U</sup>
Corazón V 5. <i>Menos de 10%.</i> <i>Entre 10 a 20%.</i> <i>Más de 20%.</i>	13 (92.9%) 1 (7.1%) 0 (0%)	9 (52.9%) 6 (35.3%) 2 (11.8%)	<b>0.019*</b> <sup>Xi</sup>
Se muestra mediana y rango intercuartil 25-75%, número y porcentaje para variables de agrupación, * p< 0.05 como significancia estadística, <sup>U</sup> prueba de U de Mann Whitney, <sup>Xi</sup> prueba de Xi cuadrada de tendencia lineal.			

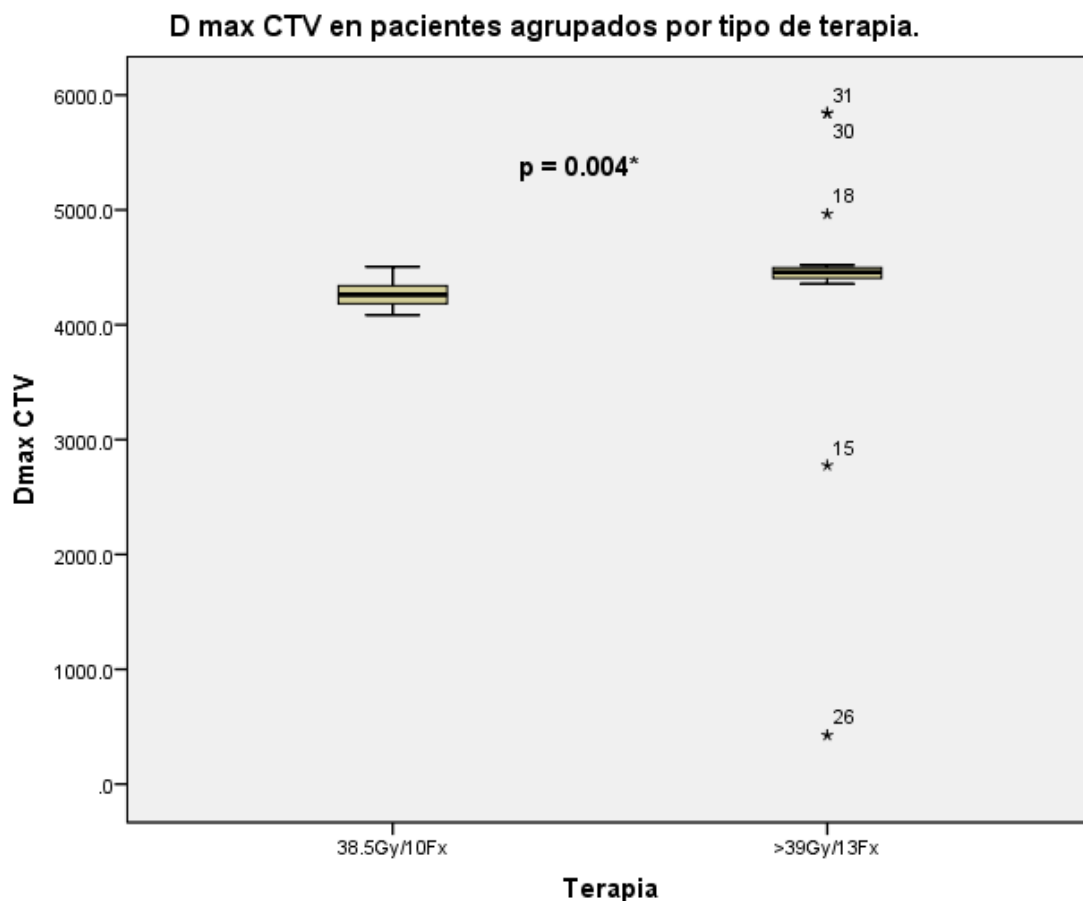


**Figura 1.** Gráfico de cajas de CTV 95% en pacientes según el tipo de terapia recibida. P\* estadísticamente significativa para la prueba U de Mann Whitney que determina diferencias entre los grupos.

Para el D Max CTV, entre los grupos de Irradiación parcial acelerada de mama y Radioterapia Mama total 3D [4260.7 (4183.7 – 4347.7) vs 4459.1 (4405.7 – 4507.9), p= 0.004] se encontraron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 2, figura 2).

Para el porcentaje de pulmón ipsilateral V 20, se encontró medianas y rangos [1.91 (0.4 -3.9) vs 18 (13.2 – 19.8), p<0.001] para los grupos de Irradiación parcial acelerada de mama y Radioterapia Mama total 3D respectivamente, encontrando diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (Tabla 2, figura 3). Se evaluó la misma variable mediante agrupación de acuerdo con la redacción de análisis estadístico y se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos a través de la prueba de Xi cuadrada de tendencia lineal (p<0.001).



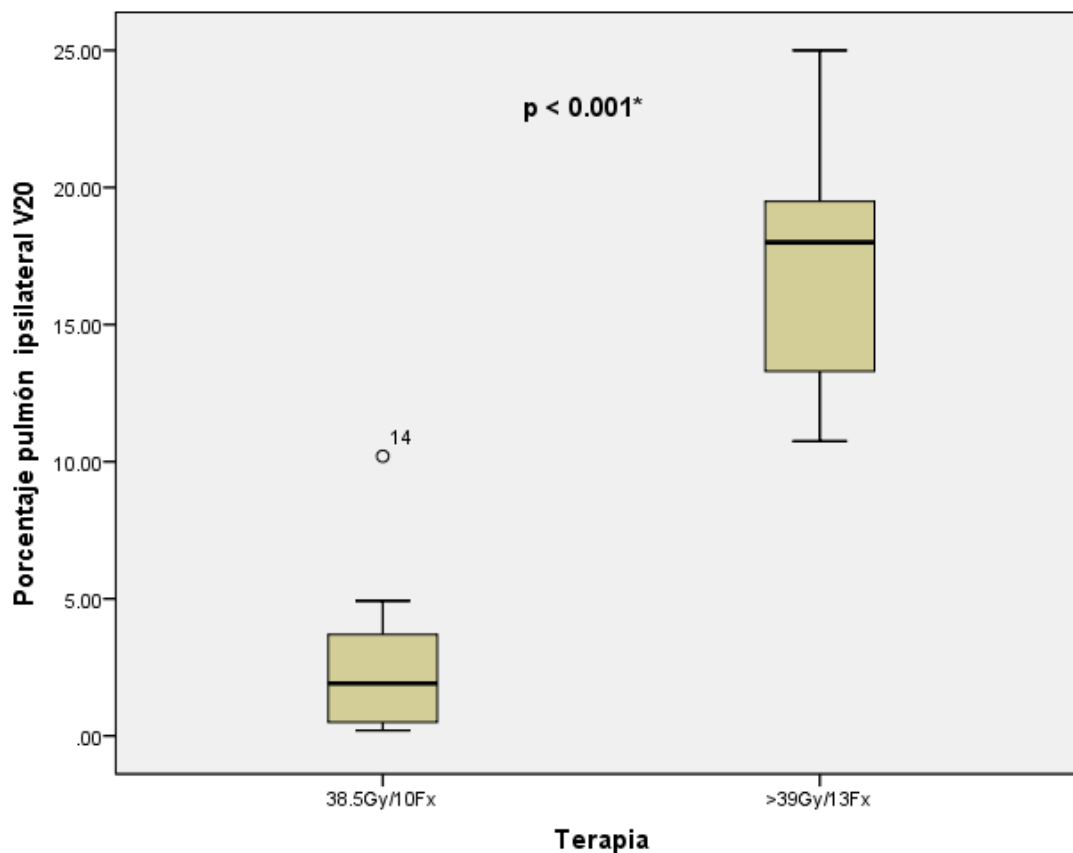


**Figura 2.** Gráfico de cajas de D max CTV en pacientes según el tipo de terapia recibida. P\* estadísticamente significativa para la prueba U de Mann Whitney que determina diferencias entre los grupos.

Al evaluar pulmón ipsilateral D max, para los pacientes con terapia Irradiación parcial acelerada de mama, se encontró una mediana de 3607.4 (3239.3 – 3952.5), respecto a los pacientes que recibieron Radioterapia Mama total 3D, los cuales tenían una mediana de 4312 (4228 – 4475.9), encontrando diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ( $p < 0.001$ ) (Tabla 2, figura 4).

Se evaluó corazón D med y se encontraron medianas de [0 (0 – 2.9) vs 182 (0 – 530.4),  $p = 0.011$ ], al comparar a los pacientes que recibieron la terapia con Irradiación parcial acelerada de mama y Radioterapia Mama total 3D respectivamente, encontrando diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (Tabla 2, figura 5).

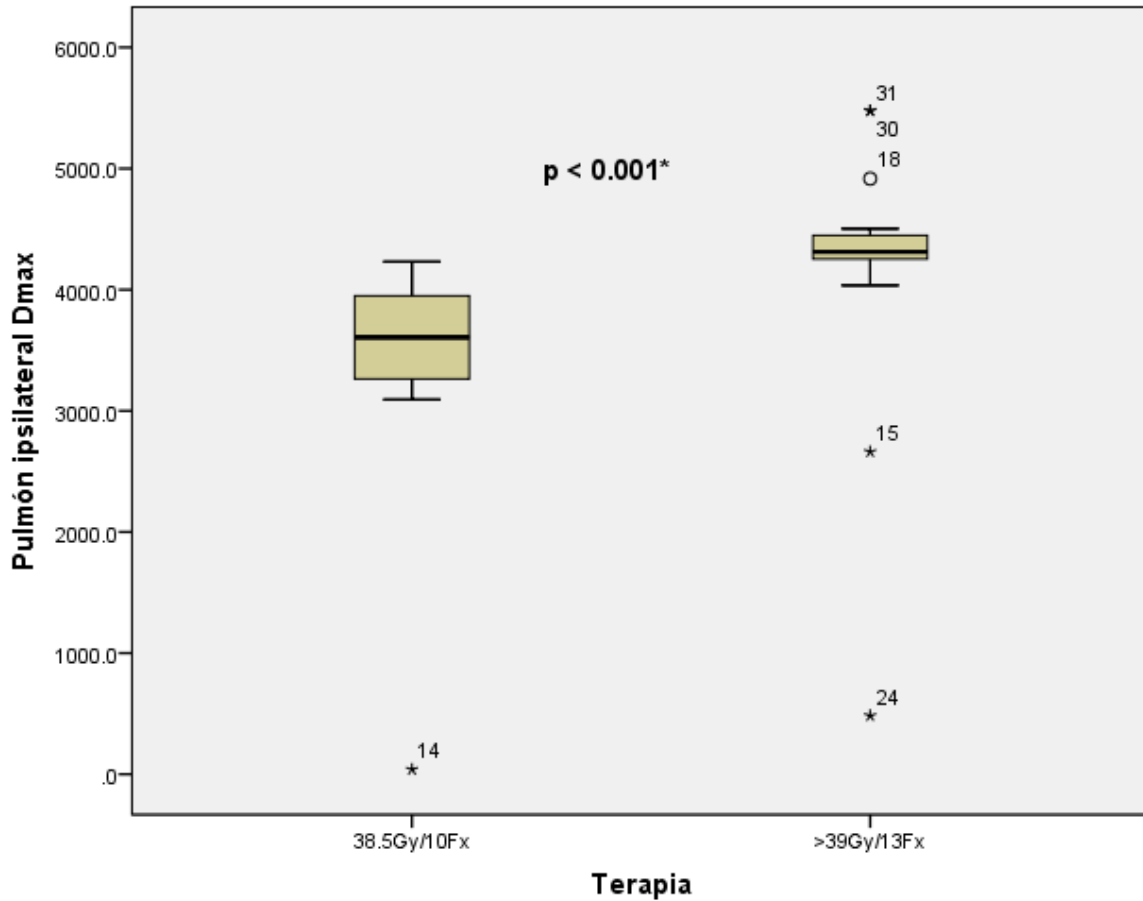
Porcentaje pulmón ipsilateral V20 en pacientes agrupados por tipo de terapia.



**Figura 3.** Gráfico de cajas de porcentaje de pulmón ipsilateral V 20 en pacientes según el tipo de terapia recibida. P\* estadísticamente significativa para la prueba U de Mann Whitney que determina diferencias entre los grupos.

El índice de inhomogeneidad para el grupo que recibió Irradiación parcial acelerada de mama fue de 11.1% (10.9 – 11.4%) comparado con el grupo que recibió Radioterapia Mama total 3D que fue de 15% (12.9 – 16.6%) con una  $p < 0.001$  para la prueba U de Mann Whitney. (Tabla 2, figura 6).

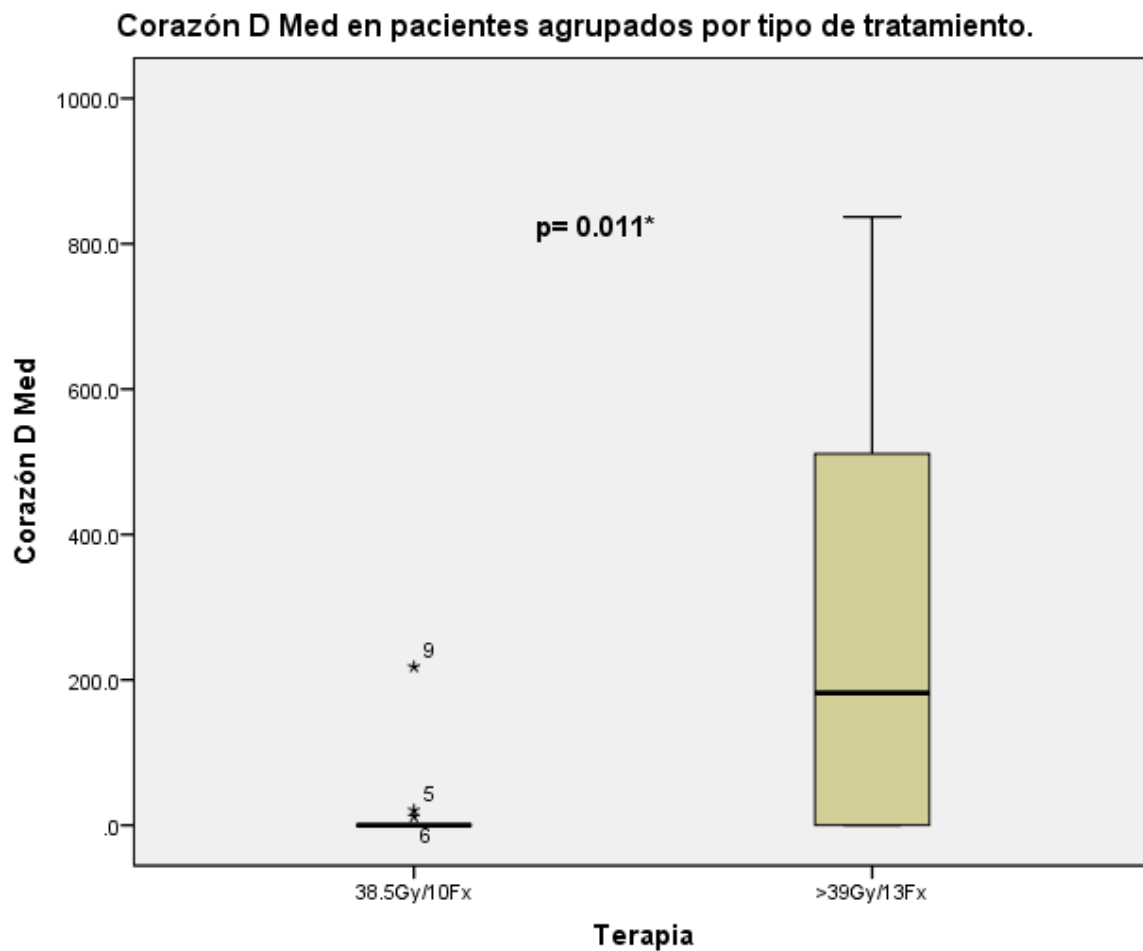
**Pulmón ipsilateral D max en pacientes agrupados por tipo de tratamiento.**



**Figura 4.** Gráfico de cajas de pulmón ipsilateral D Max en pacientes según el tipo de terapia recibida. P\* estadísticamente significativa para la prueba U de Mann Whitney que determina diferencias entre los grupos.

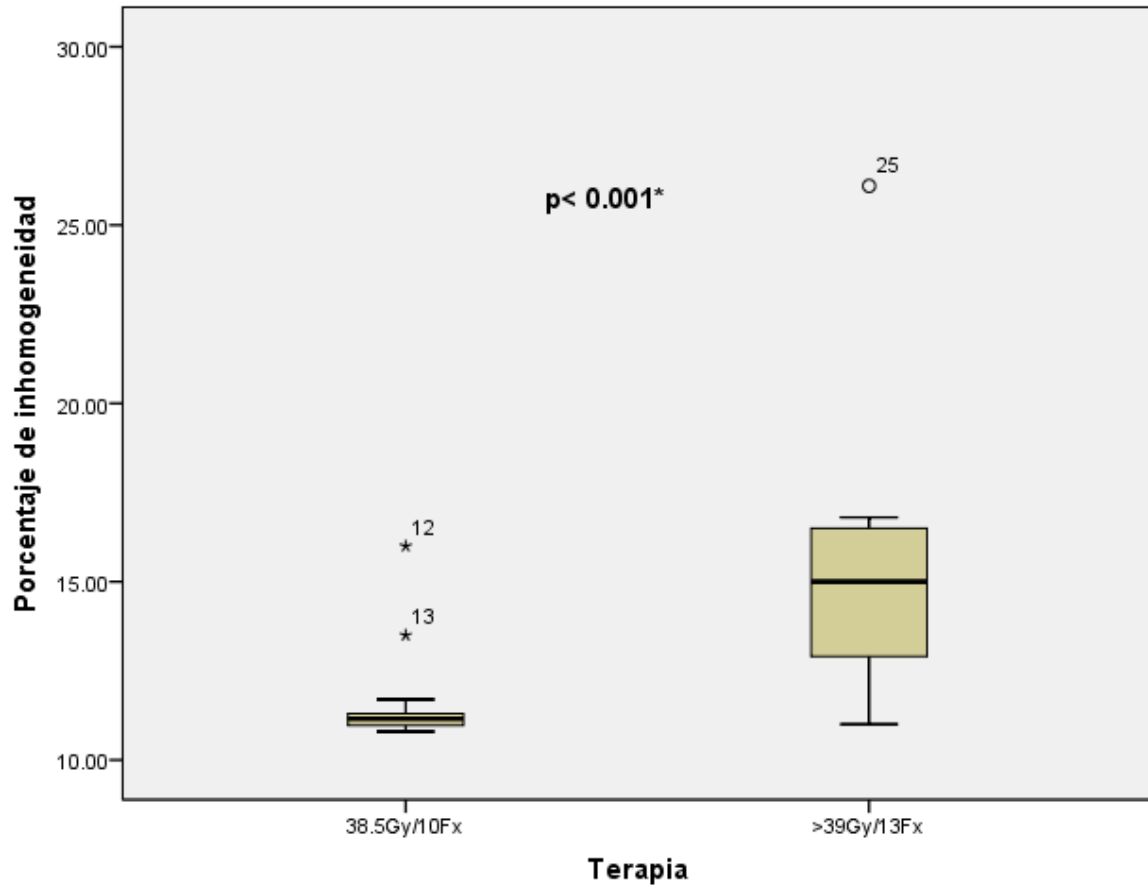
Se evaluó corazón V 5 entre los grupos de tratamiento, los que recibieron Irradiación parcial acelerada de mama y Radioterapia Mama total 3D y fueron agrupados en subgrupos, dentro de los cuales el primero correspondía a aquellos pacientes que tuvieran menos de 10% de corazón V5, los cuales fueron un total de 13 individuos (92.9%) del grupo que recibió Irradiación parcial acelerada de mama, mientras que para el grupo que recibió Radioterapia Mama total 3D, representó con 9 pacientes el 52.9%. El otro subgrupo lo conformaron individuos que tenían entre 10 a 20% de corazón v 5, de los cuales solo un individuo (7.1%) fue encontrado en el grupo que recibió Irradiación parcial acelerada de mama, mientras que en el grupo que recibió Radioterapia Mama total 3D se encontraron 6 pacientes, representando el 35.3%. En el último grupo, con más de 20 % de corazón v 5, no se encontraron pacientes que pertenecieran a los que recibieron Irradiación parcial acelerada de mama, a

diferencia de los pacientes que recibieron Radioterapia Mama total 3D, donde se encontraron 2 pacientes, representando el 11.8% (Tabla 2).



**Figura 5.** Gráfico de cajas de corazón D med en pacientes según el tipo de terapia recibida. P\* estadísticamente significativa para la prueba U de Mann Whitney que determina diferencias entre los grupos.

**Porcentaje de inhomogeneidad en pacientes agrupados por tipo de tratamiento.**



**Figura 6.** Gráfico de cajas de porcentaje de inhomogeneidad en pacientes según el tipo de terapia recibida. P\* estadísticamente significativa para la prueba U de Mann Whitney que determina diferencias entre los grupos.

## **CONCLUSIONES**

En el presente estudio comparativo entre valores dosimétricos de técnicas de irradiación parcial acelerada de mama 3d(APBI) vs radioterapia 3D a mama total se obtuvo mejor cobertura a los volúmenes a tratar (CTV95%) con la técnica de mama total con una diferencia bruta de 1 a 2 Gy en comparación con la APBI ( $p < 0.004$ ), a expensas de un mayor porcentaje de gradiente de inhomogeneidad respectivamente (11.1 APBI vs 15% mama total con  $p < 0.001$ ) sin embargo en el análisis de los constraints (dosis límite) de órganos de riesgo (tomados para su comparación del QUANTEC) y que representan mayor reto de cumplir durante la planeación del tratamiento; como es pulmón ipsilateral donde se observó menor porcentaje de dosis en el APBI de V20 1.91% vs mama total 3D V20 18% y en corazón para mama izquierda de igual manera con menor porcentaje de volumen de órgano para la técnica de APBI siendo incluso del cero por ciento con resultados estadísticamente significativos.

En el estudio se concluye que para pacientes con cáncer de mama temprana etapas clínica IA tratadas con cirugía conservadora, que cumplan con criterios de ASTRO y RTOG son susceptibles a recibir radioterapia adyuvante con técnica de APBI3D en donde dosimétricamente se encontró menor porcentaje de afección volumétrica a corazón y pulmón, lo que conlleva a menor o nula toxicidad aguda y crónica con una cobertura de volumen a tratar adecuada.

## **RECOMENDACIONES:**

Considerando al Centro Oncológico Estatal ISSEMyM como un centro de tercer nivel con afluencia de pacientes con cáncer de mama del más del 60% de toda la población tratada en el hospital y en donde el servicio de radioterapia representa el primer lugar de pacientes tratadas que ocupan los aceleradores lineales por 4 a 5 semanas, se debe de considerar en pacientes que cumplan el criterios de selección en mama temprana ofrecer la APBI como una técnica factible y probablemente segura debida a la baja dosis que se llevan los órganos de riesgo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Globocan 2020. International Agency for Research on Cancer. Breast Cancer estimated incidence, mortality and prevalence worldwide in 2018.
2. Organización Panamericana Sanitaria/Organización Mundial de la Salud. Situación de la salud en las Américas. Indicadores básicos 2014. Washington D.C. 2014.
3. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Octava revisión. 2019.
4. UICC. Prevention: Breast Cancer Risk Factors and Prevention. The Breast Health Global Initiative. 2017.
5. Stegenga H, Haines A, Jones K, et al. Identification assessment and management of overweight and obesity: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2014;349:6608.
6. AJCC Cancer Staging Manual Eight Edition, American Joint Committee on Cancer 2017.
7. Accelerated Partial Breast Irradiation in Early-Stage, Breast Cancer, Mary Ella Sanders, *J Clin Oncol* 25:996-1002. © 2007 by American Society of Clinical Oncology. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.7436.
8. Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA et al (2009) Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *J Am Coll Surg* 209:269–277.
9. Valachis A, Mauri D, Polyzos NP et al (2010) Partial breast irradiation or whole breast radiotherapy for early breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast J* 16:245–251.
10. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al: Twenty year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 347:1233-1241, 2002
11. American Society of Breast Surgeon: Consensus statement for accelerated partial breast irradiation. <http://www.breastsurgeons.org/officialstmts/officialstmt3.shtml>
12. American Brachytherapy Society: Guidelines for accelerated partial breast irradiation. <http://www.americanbrachytherapy.org/resources/healthapps.cfm>
13. Arthur D, Vicini FA: Accelerated partial breast irradiation as part of breast conservation therapy. *J Clin Oncol* 23:1726-1735, 2005
14. Initial dosimetric experience using simple three-dimensional conformal external-beam accelerated partial-breast irradiation. Alphonse G. Taghian. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 64, No. 4, pp. 1092–1099, 2006.
15. Taghian AG, Recht A: Update on accelerated partial-breast irradiation. *Curr Oncol Rep* 8:35-41, 2006
16. Dosimetric comparison of four different external beam partial breast irradiation techniques: Three-dimensional conformal radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy, helical tomotherapy, and proton beam therapy. Sung Ho Moon. doi:10.1016/j.radonc.2008.09.027.
17. Dosimetric comparison of 3D conformal, IMRT, and V-MAT techniques for accelerated partial-breast irradiation (APBI). Jian-Jian Qiu, M.S. 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.meddos.2013.12.001>.

18. International Commission on Radiation Units & Measurements. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy ICRU Report 50. 1993.
19. International Commission on Radiation Units & Measurements. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy ICRU Report 62 (Supplement to ICRU Report 50). 1999.
20. International Commission on Radiation Units & Measurements. Prescribing, Recording and Reporting Intensity-Modulated Photon Beam Therapy ICRU Report 83. 2010.
21. Faverly D, Hendriks JH, Holland R, et al: Breast cancer of limited extent: Frequency, radiologic-pathologic characteristics, and surgical margin requirements. *Cancer* 91:647-659, 2001.
22. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, et al: Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: Long term results of a randomized trial. *Ann Oncol* 12:997-1003, 2001.
23. Vaidya J, Wenz F, Bultman M (2014) Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet* 383:602.
24. Proulx G, Hurd T, Lee R, et al: Intraoperative radiation therapy (IORT) to the tumor bed only for breast cancer: Technique and outcome. *Radiol Oncol* 35:35, 2001
25. Ramona K. Charaghvandi, Sua Yoo, Bram van Asselen, Anna Rodrigues, Desirée H.J.G. van den Bongard, Janet K. Horton: Treatment constraints for single dose external beam preoperative partial breast irradiation in early-stage breast cancer *Clin Transl Radiat Oncol*. 2017 Oct; 6: 7–14. Published online 2017 Sep 8. doi: 10.1016/j. ctro.2017.06.003



## ANEXO 1

Número de afiliación: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_

TNM de mama: \_\_\_\_\_ mama afectada: derecha  izquierda.  ambas

### Características clínico-patológicas y terapéuticas:

Variable a estudiar	Medición de variable
Perfil molecular	Luminal A Luminal B Otro:
Tamaño del tumor en mm	
Abordaje ganglionar	Biopsia de ganglio centinela Dissección de axila No se conoce
Grado histológico	SBR 3 SBR 4 SBR 5 SBR 6 SBR 7
Equipo de planeación de 3D	Mónaco Prowers
Dosis de RT Mama total 3D.	39Gy/ 13FX 42.5Gy/16Fx 50Gy /25FX Otro esquema
Dosis de RT APBI 3D	38.5Gy/10FX BID 30Gy/5FX Otro esquema

### Plan de tratamiento:

Variable a estudiar	Técnicas de radioterapia	adyuvante
	Mama total 3D	APBI 3D
Histograma D-V CTV 95% volumen(dosis que se otorga) en cGy	Nominal BED	Nominal BED
Volumen de CTV en cc		
Dmax del CTV	Nominal BED	Nominal BED
Dmin del CTV	Nominal	Nominal

	BED	BED
Pulmon ipsilateral		
V20		
V10		
Dmax	Nominal BED	Nominal BED
Dmed	Nominal BED	Nominal BED
Corazón		
V5		
Dmax	Nominal BED	Nominal BED
Dmed	Nominal BED	Nominal BED
Piel		
Dmax	Nominal BED	Nominal BED
% de inhomogeneidad		
UM		