

Irradiación parcial acelerada de mama (APBI) después de cuadrantectomía más biopsia del ganglio centinela axilar: características clínico-patológicas e inmunohistoquímicas

Andrés Pedro Del Castillo, María
Sofía Novara,* Patricia Murina,*
María Soledad Del Castillo,*
Gisella Barujel,* Pablo Castro
Peña,* Gladys Martellotto,* Mario
De Romedi,* René Atilio Del
Castillo,* Silvia Zunino**

RESUMEN

Introducción

El tratamiento estándar en estadios tempranos del cáncer de mama es la cirugía conservadora (cc) más radioterapia del volumen total mamario (WBI). Dado que la mayoría de las recidivas locales ocurren cercanas al sitio del tumor (85%) y existiendo la posibilidad de acortar tiempos de irradiación –debido a que esta insume varias semanas–, podría no ser necesario irradiar toda la mama, sino el área donde estaba situado el tumor más margen de seguridad, lo que insume un menor tiempo. Este el fundamento de la Irradiación Parcial Acelerada Mama (APBI). Consensos internacionales proporcionan guías para administrar APBI fuera de ensayos clínicos.

Objetivos

El objetivo principal de este trabajo es determinar y analizar las características clínico-anatomopatológicas e inmunohistoquímicas de las pacientes que fueron operadas y luego seleccionadas para ser irradiadas con técnica de APBI con radioterapia externa con intensidad modulada guiada por imágenes (IMRT).

* Instituto Modelo Privado de Ginecología
y Obstetricia (MGO), Córdoba (Provincia de
Córdoba, Argentina).

Instituto Privado de Radioterapia-Fundación
Marie Curie, Córdoba
(Provincia de Córdoba, Argentina).

Correo electrónico de contacto:
adelca21@hotmail.com

Material y método

Se trata de un trabajo prospectivo, no randomizado. La muestra está constituida por las primeras 20 pacientes ingresadas al protocolo APBI. El reclutamiento se realizó entre marzo de 2012 y julio de 2014.

Se analizaron las características clínico-patológicas e inmunohistoquímicas de esas pacientes luego de cc más biopsia del ganglio centinela (BGC).

Resultados

Media de seguimiento en meses: 37,7 (r: 22-51); edad media: 65,7 años.

Tamaño tumoral medio por anatomía patológica: 12,03 mm. Media de número de ganglios centinelas extirpados: 1,7. Todos los tumores fueron unifocales. Los márgenes quirúrgicos resultaron negativos en todos los casos.

Tumores Luminal A: 19 pacientes; tumores Luminal B: 1 paciente. Hormonoterapia adyuvante en todas las pacientes. Control locorregional: 100%.

Conclusiones

A pesar del corto tiempo de seguimiento y del escaso número de pacientes, este análisis sugiere que la APBI en el lecho del tumor marcado intraoperatoriamente con fiduciales de titanio es factible para pacientes que reúnen los criterios estrictos clínico-patológicos e inmunohistoquímicos acordes con las guías internacionales.

Palabras clave

Irradiación parcial acelerada de mama. Radioterapia externa con intensidad modulada guiada por imágenes. Marcas fiduciales de titanio.

SUMMARY

Introduction

The standard conservative treatment for early stage breast carcinomas is the breast conservative surgery plus whole breast irradiation. Because most local recurrences occur close to the site of the primary tumor (80-90%) and the possibility of shortening the irradiation times –because it takes several weeks–, it may not be necessary to irradiate the entire breast, but the area where the tumor was located plus a margin of safety in less time. This is the basis of Accelerated Partial Irradiation of the Breast

(APBI). Two international consensus provide guidelines for administering APBI outside clinical trials.

Objectives

Determination and analysis of clinical-pathological and immunohistochemical characteristics in patients selected for Accelerated Partial Breast Irradiation (APBI) performed by imrt + igrt technique after breast conservative surgery plus sentinel node biopsy.

Materials and method

A prospective, non-randomized study of the first 20 patients performed APBI strictly following the recommendations of international consensus. It was initiated in March 2012 until July 2014.

Clinical-pathological and immunohistochemical characteristics of these patients were analyzed to be selected for APBI, after breast conservative surgery plus sentinel node biopsy.

Results

Median follow up: 37.7 months (r: 22-51); average age: 65.7 years.

Mean tumor size by pathological analysis: 12.03 mm. Mean number of sentinel nodes removed: 1.7. All tumors were unifocal. Negative surgical margins in all cases.

Luminal A tumors: 19 patients; Luminal B tumors: 1 patient. Adjuvant hormone therapy in all patients. Loco-regional control: 100%.

Conclusions

Despite the short time of follow up and the small numbers of patients, this analysis suggests that APBI performed by IMRT + IGRT technique added to the placement of fiducial marks at the time of surgery is feasible for highly selected patients who meet the clinical-pathological and immunohistochemical selection criteria according to international guidelines.

Key words

Accelerated partial breast irradiation. External beam radiation therapy with image-guided intensity modulation. Titanium fiducial marks.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el cáncer más prevalente en mujeres en todo el mundo y el segundo en mortalidad después del cáncer de pulmón.¹ El tratamiento estándar del cáncer de mama en estadios tempranos (Estadios I y II) es la cc o resección amplia más la estadificación axilar mediante la BGC seguidas de WBI de la mama con sobreimpresión (*boost*) en el lecho tumoral.² Se administra un total de 45-50 Gray (Gy) a toda la mama (1,8-2 Gy por día-fracción) más una dosis de 10-16 Gy como *boost* durante 5 a 7 semanas. La WBI ha sido validada para reducir el riesgo de recurrencias locales y aumentar la sobrevida global.^{3,4}

La propuesta de irradiar solo el cuadrante donde se alojaba el tumor mamario en lugar de todo el volumen mamario se basa en los siguientes puntos:

- 1) El conocimiento de que la mayoría de las recidivas locales ocurren cercanas al sitio del tumor primario (cifras cercanas al 80-90%).⁵⁻⁷
- 2) La necesidad de disminuir el tiempo total de irradiación (debido a costos de hospedaje, a la distancia que afecta a las mujeres mayores dependientes del soporte familiar, a la interrupción de la actividad laboral en el caso de mujeres profesionalmente activas).^{5, 8, 9}
- 3) La existencia de estudios más recientes en anatomía patológica en pacientes candidatas a cc que sugieren la poco probable extensión microscópica a más de un centímetro desde el tumor primario.¹⁰
- 4) El poder acceder a centros de radioterapia con tecnología de excelencia y profesionales altamente capacitados para satisfacer con los tratamientos actínicos modernos del cáncer de mama.

Podría no ser necesario irradiar toda la mama, sino el área donde estaba situado el tumor primario más un margen subclínico de seguridad, en menor cantidad de días comparado con la radioterapia estándar.^{11, 12} Estos son los principales fundamentos para realizar irradiación parcial acelerada de mama (APBI) como alternativa a la WBI.

Entonces, la APBI es la administración de una dosis tumoricida de irradiación en tiempo corto en el área de alto riesgo de recidiva local. Esto implica un cambio de concepto y un desafío para la radioterapia mamaria moderna; se pasa de irradiar un volumen blanco total a un volumen blanco parcial.

Existen múltiples esquemas de fraccionamiento de dosis, todos equivalentes a dosis biológicas de 50-60 Gy.^{11, 12}

En todo el mundo, hay numerosos ensayos clínicos randomizados prospectivos Fase III y no randomizados referidos a tipos de técnicas de APBI

comparando con la WBI. Algunos de esos ensayos publicados tienen más de 5 años de seguimiento.¹³

Una ventaja adicional de la APBI es la poca o nula irradiación al resto de la mama y órganos vecinos, reduciendo los efectos tóxicos a corto y largo plazo.¹³

Debido a que la APBI todavía no es el tratamiento estándar para el cáncer de mama en estadios tempranos, dos consensos realizados uno en Europa (GEC-ESTRO)¹⁴ y el otro en los Estados Unidos (ASTRO)¹⁵ proporcionan guías para administrar APBI fuera de ensayos clínicos.

En el primer y único simposio sobre APBI realizado en la Argentina (Córdoba) en el año 2012, se discutieron y definieron todos los criterios para realizar este tipo de irradiación también fuera de ensayos clínicos.¹⁶

En las guías NCCN 2016, se recomienda el uso de APBI en ciertas pacientes seleccionadas.¹⁷

Las principales desventajas teóricas de irradiar a pacientes en forma parcial y acelerada es que se podría no estar irradiando focos microscópicos ocultos en el resto de la mama con el consecuente aumento de la recurrencias locales y el efecto tóxico local al irradiar en altas dosis diaria y en forma inhomogénea.^{11, 14, 15}

Existen diversas técnicas para realizar APBI:^{12, 13}

- a) Radioterapia externa 3D conformada e intensidad modulada (IMRT).
- b) Intracavitaria (con balón *Mammosite* y otros) o intersticial (con catéteres).
- c) Radioterapia intraoperatoria (IORT) sea con electrones (ELIOT) o con rayos X de baja energía (*Intrabeam*).

Cada técnica posee ventajas y desventajas, no existiendo, hasta el momento actual, una técnica ideal única. Todavía no existen trabajos prospectivos randomizados que comparen todas las técnicas entre sí para evaluar resultados.^{12, 13}

Para poder realizar correctamente la APBI, se necesita de un equipo multidisciplinario y que esté coordinado y comunicado. Debido a que es un tratamiento radioquirúrgico, radiólogos, mastólogos, anatomopatólogos, radiooncólogos y físico médicos deben trabajar en equipo para poder asegurar el tratamiento actínico adecuado y seguro para las pacientes.

OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es determinar y analizar las características clínico-anatomopatológicas e inmunohistoquímicas de las pacientes que

fueron operadas y luego seleccionadas para ser irradiadas con técnica de APBI con radioterapia externa con intensidad modulada guiada por imágenes (IMRT).

MATERIAL Y MÉTODO

El presente estudio es un trabajo prospectivo, no randomizado de APBI basado en CC con marcas fiduciales. Se detallan resultados de las primeras veinte pacientes ingresadas en el protocolo con cáncer de mama en estadios tempranos, a quienes se les realizó CC + BGC en el Instituto Privado Modelo de Ginecología y Obstetricia (IMGO), seguidas de APBI con técnica de IMRT + IGRT con *Exact Tract* (Radioterapia de intensidad modulada guiada por imágenes) en el Instituto Privado de Radioterapia-Fundación Marie Curie, desde el primero de marzo de 2012 hasta el 31 de julio de 2014 inclusive, con seguimiento hasta junio de 2016 inclusive.

La evaluación pre-tratamiento consistió en realizar: una historia clínica completa con todos los datos personales y familiares; un examen mamario y físico específico minucioso; mamografía bilateral digital; ecografía bilateral efectuada por un especialista experto en mama; diagnóstico histológico pre-operatorio obligatorio. No fue requisito obligatorio realizar una resonancia magnética nuclear mamaria.

Los *criterios de inclusión* fueron:

- a) Edad de la paciente igual o mayor a 60 años.
- b) Confirmación histológica de cáncer invasor.
- c) Tumor unifocal (por confirmación histológica).
- d) pT 1-2 (< 3 cm de diámetro), pNo Mo (de acuerdo con la clasificación TNM).
- e) Pacientes técnicamente elegibles: CTV (*clinical target volume*) \leq 23% del volumen de la mama.
- f) Obtener márgenes negativos \geq a 2mm de la primera resección de la cc o después de ampliar márgenes.
- g) Tipo histológico: Ca ductal infiltrante variante NST (*not specific type*) u otros sub-tipos histológicos favorables, como mucinoso, tubular y coloide.
- h) Ausencia de invasión linfovascular (ILV).
- i) Sin componente intraductal extensivo, ni presencia de carcinoma lobulillar *in situ* (CLIS).
- j) Ganglios linfáticos axilares negativos (no se aceptó micrometástasis) mediante la BGCA.

- k) Receptores hormonales positivos (carcinomas luminales).
- l) Consentimiento informado firmado obligatorio.

Los *criterios de exclusión* para realizar APBI que se utilizaron fueron:

- a) CLIS y Ca ductal *in situ* (CDIS).
- b) Multicentricidad y multifocalidad.
- c) Ca lobulillar infiltrante y otros subtipos histológicos más agresivos.
- d) Linfomas y sarcomas primarios de mama.
- e) Radioterapia previa en la región torácica.
- f) Quimioterapia u hormonoterapia neoadyuvante.
- g) Presencia de algún tipo de colagenopatía (lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, dermatomiositis, etc.).
- h) Enfermedad de Paget del pezón.
- i) Paciente con enfermedad psiquiátrica inestable.

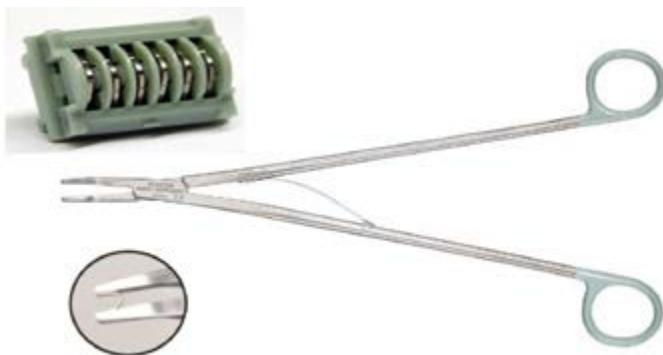
Técnica quirúrgica

Se realizó la cc utilizando solo nivel I de técnicas oncoplásticas según Lebovic.¹⁸ Se efectuó la BGC con doble método (azul patente al 5% más coloide radioactivo tecnecio 99^m) en todos los casos. Cuando fue factible, se realizaron ambos procedimientos por la misma incisión de la cc. Luego de la cc, se colocaron cinco clips de titanio LT 200 (LIGACLIP-Ethicon®)

con clipadora específica para tal fin (Ethicon®) (Figura 1) sobre el lecho tumoral: un clip en el músculo pectoral mayor donde estaba topográficamente el tumor y los otros cuatro clips en los cuatro puntos cardinales del lecho que serán las marcas guías-fiduciarias para delimitar con exactitud el volumen blanco a irradiar.

Cuando fue factible, se realizó control imagenológico de la pieza quirúrgica referenciada. Se procedió a efectuar cuidadosa hemostasia, remodelamiento glandular para corregir el defecto de la cc, síntesis

Figura 1. Clips de titanio LT200 y clipadora



glandular y sutura intradérmica. Se evitó utilizar drenaje aspirativo plano de tipo *Jackson Pratt* (Técnica cerrada), ya que este a veces ocasiona el desplazamiento de los clips colocados.

La localización precisa del lecho tumoral con clips de titanio es uno de los puntos más importantes para la simulación virtual, la planificación y la correcta realización de la técnica con APBI, ya que se irradia un pequeño volumen mamario, y cualquier mínimo error conduce a no irradiar exactamente el lecho tumoral y/o dar altas dosis a tejidos sanos.¹⁹⁻²¹

El protocolo de radioterapia para la simulación virtual consistió en utilizar todos los datos preoperatorios (mamografía digital, ecografía mamaria, eventualmente RM mamaria y la cicatriz quirúrgica en la mama operada) y los cambios postoperatorios: seroma, cicatrices internas medidas por ecografía, sumado a la tomografía computada (TC) de planificación donde se definió el lecho tumoral marcado por los clips colocados al momento de la cirugía.

Luego de cuatro semanas, se administra APBI: una dosis total de irradiación de 38,5 Gy en 10 fracciones, de 3,85 Gy por fracción, 5 días consecutivos, dos veces por día con intervalo de 8 horas (al menos 6 horas), preferiblemente de lunes a viernes (pero no es obligatorio). Se realizaron controles diarios de la toxicidad aguda durante la APBI.

Secuencia terapéutica

Cirugía mamaria y axilar. Tres semanas de espera. Análisis de resultados finales de anatomía patológica e inmunohistoquímica. Simulación y planificación de APBI (una semana). Radioterapia: comienza a la quinta semana y dura una semana. (Figura 2)

No existe contraindicación de administrar simultáneamente tratamiento adyuvante hormonal con tamoxifeno o inhibidores de la aromatasas (Anastrozol-Letrozol).

RESULTADOS

La media de seguimiento en meses fue de 37,7 (r: 22-51).

La edad media fue de 65,7±1,48 años (r: 57-77). El tamaño tumoral promedio fue de 12,03±1,05 mm (r: 5-25) y el número promedio de ganglios centinelas fue de 1,70±0,21 (r:1-4). (Tabla I)

Figura 2. Secuencia terapéutica

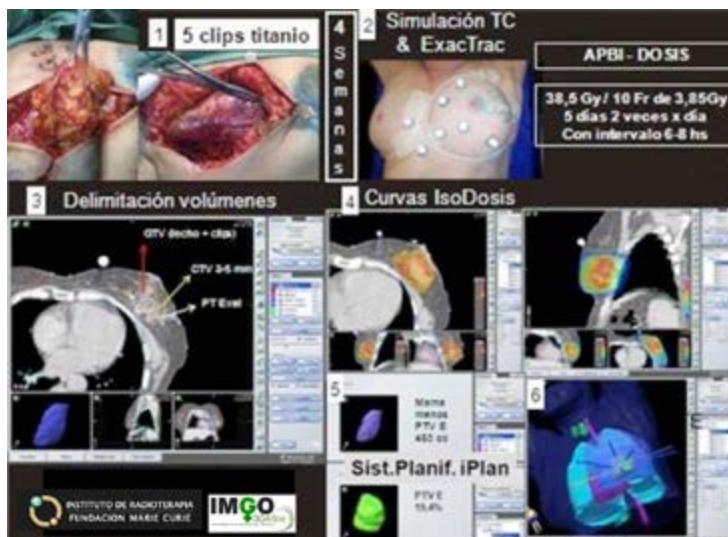


Tabla I. Distribución de casos según las variables edad, tamaño tumoral según anatomía patológica y número de ganglios centinelas axilares extirpados (n=20)

Variable	n (número de casos)	Media	DE (desvío estándar)	EE (error estándar)	Mínimo	Máximo
Edad	20	65,7	6,63	1,48	57	77
Tamaño tumoral AP (mm)	20	12,03	4,67	1,05	5	25
Nº GCA extirpados	20	1,7	0,92	0,21	1	4

Referencias: AP: anatomía patológica; GCA: ganglio centinela axilar.

Tabla II. Inmunohistoquímica de los casos analizados (n=20)

Variable	n (número de casos)	Media	DE (desvío estándar)	EE (error estándar)	Mínimo	Máximo
Receptores estrogénicos (%)	20	76	18,68	4,18	40	95
Receptores progestínico* (%)	17	52,88	26,35	6,39	20	99
HER2 neu	20	19 negativos (95%)		1 positivo (5%)		
Ki67 (%)	20	11,78	5,65	1,33	1	19

Nota: * En los receptores progestínicos hubo 3 casos negativos.

Se analizaron los casos según: el porcentaje de positividad de receptores de estrógenos y de progesterona; la positividad o no para HER2 neu; y el porcentaje de Ki-67, todos según técnicas estandarizadas de inmunohistoquímica y realizados en el mismo laboratorio de anatomía patológica.

La media del porcentaje de receptores de estrógenos fue de $76 \pm 4,18$ (r:57-77) y la de los receptores de progesterona fue de $52,88 \pm 6,39$ (r:20-99); tres pacientes tenían receptores de progesterona negativos.

Del total de paciente, 19 no tenían sobreexpresado el HER2 neu; solo 1 paciente tenía HER2 neu sobreexpresado (Gráfico 6).

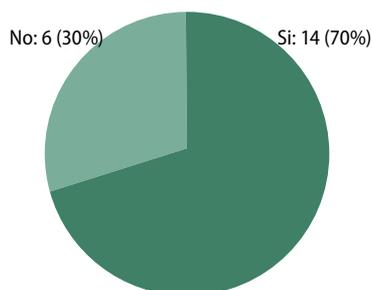
La media del porcentaje del Ki 67 fue de $11,78 \pm 1,33$ (r:1-19). (Tabla II)

Todos los tumores fueron unifocales. Los márgenes quirúrgicos fueron negativos en todos los casos (mayores a 2 mm).

Ninguna paciente recibió quimioterapia adyuvante.

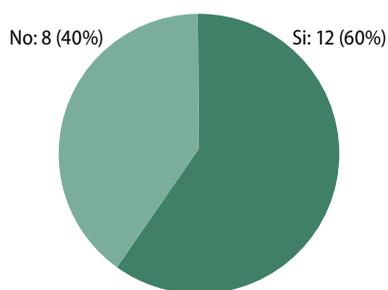
El control local y regional alcanzó al 100%, con ninguna recurrencia hasta el momento.

Gráfico 1. Distribución de casos según la extirpación del ganglio centinela axilar por la misma incisión (cuadrantectomía)



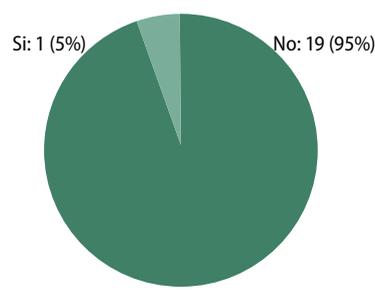
Nota: Los valores se representan en frecuencias y porcentajes (n=20).

Gráfico 2. Distribución de casos según palpación clínica del tumor



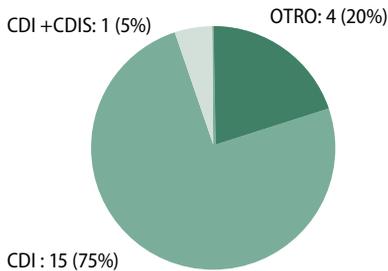
Nota: Los valores se representan en frecuencias y porcentajes (n=20).

Gráfico 3. Distribución de casos según la invasión linfovascular (ILV)



Nota: Los valores se representan en frecuencias y porcentajes (n=20).

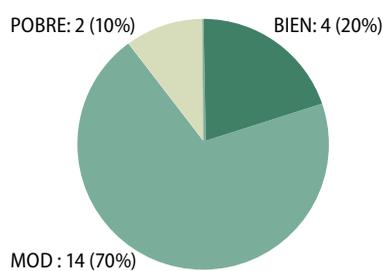
Gráfico 4. Distribución de casos según el tipo histológico



Nota: Los valores se representan en frecuencias y porcentajes (n=20).

Referencias: CDI: carcinoma ductal invasor; CDIS: carcinoma ductal *in situ*. OTROS: dos carcinomas tubulares, dos carcinomas mucinosos.

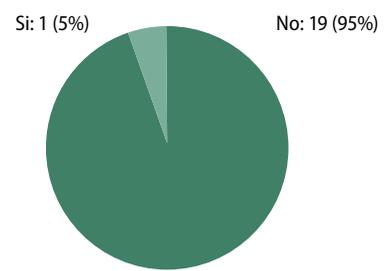
Gráfico 5. Distribución de casos según grado histológico



Nota: Los valores se representan en frecuencias y porcentajes (n=20).

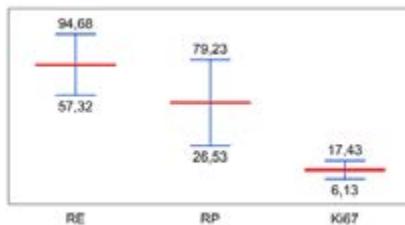
Referencias: POBRE: pobremente diferenciado; MOD: moderadamente diferenciado; BIEN: bien diferenciado.

Gráfico 6. Distribución de casos según positividad para HER2 neu



Nota: Los valores se representan en frecuencias y porcentajes (n=20).

Gráfico 7. Distribución de pacientes con cáncer de mama según los valores de inmunohistoquímica



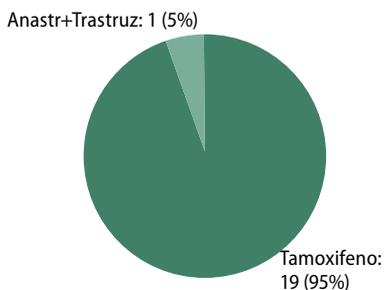
Nota: Los valores de las medias, máximos y mínimos en cada receptor se expresan en porcentajes (n=20).

Referencias: RE: receptores de estrógenos; RP: receptores de progesterona.

Figura 3. Imagen de control postratamiento a 90 días



Gráfico 8. Distribución de casos según tratamiento adyuvante



Nota: Los valores se representan en frecuencias y porcentajes (n=20).

Referencias: Anastr: Anastrozol; Trastuz: Trastuzumab.

CONCLUSIONES

A pesar del corto tiempo de seguimiento y escaso número de pacientes, este trabajo sugiere que la APBI con técnica de IMRT + IGRT con Exact Trac es factible y bien tolerada para pacientes muy seleccionadas. La colocación de clips de titanio en el momento de la cirugía, sumada al trabajo en equipo desde el diagnóstico, disponer de alta tecnología en radioterapia y de profesionales capacitados y entrenados en APBI, permite realizar tratamientos actínicos cada vez más convenientes para las pacientes con cáncer de mama con igual eficacia y aparentemente con menor toxicidad en órganos vecinos.

REFERENCIAS

1. Siegel RL. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 5-29.
2. NIH Consensus Development Conference on the Treatment of Early-Stage Breast Cancer. Bethesda, Maryland, June 18-21, 1990. *J. Natl Cancer Inst Monogr* 1992; 11: 1-187.
3. Clarke M, Collins R, Darby S *et al*. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of the randomized trials. *Lancet* 2005; 366: 2087-2106.
4. Vinh-Hung V, Verschraegen C. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy: Pooled analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 115-121.
5. Morrow M, Strom EA, Bassett LW *et al*. Standard for breast conservation therapy in the management of invasive breast carcinoma. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 277-300.
6. Veronesi U, Luini A, Galimberti V, Zurrada S. Conservation approaches for the management of stage I/II carcinoma of the breast: Milan Cancer Institute trials. *World J Surg* 1994; 18 (1):70-75.
7. Fisher ER, Anderson S, Redmond C, Fisher B. Ipsilateral breast tumor recurrence and survival following lumpectomy and irradiation. pathological findings from NSABP protocol B-06. *Semin Surg Oncol* 1992; 8 (3): 161-166.
8. Breen N, Wesley MN, Merrill RM *et al*. The relationship of socio-economic status and access to minimum expected therapy among female breast cancer patients in the National Cancer Institute Black-White Survival Study. *Ethn Dis* 1999; 2: 111-125.
9. Voti L, Richardson LC, Reis IM, Fleming LE, Mackinnon J, Coebergh JW. Treatment of local breast carcinoma in Florida: the role of the distance to radiation therapy facilities. *Cancer* 2006; 106 (1): 201-7.
10. Njeh CF, Saunders MW, Langton CM. Accelerated Partial Breast Irradiation (APBI): A review of available techniques. *Radiat Oncol* 2010; 5: 90.
11. Bernier J, Viale G, Orecchia R *et al*. Partial irradiation of the breast: old challenges, new solutions. *Breast* 2006; 15 (4): 466-475.
12. Zurrada S, Leonardi MC, Del Castillo A *et al*. Accelerated partial breast irradiation in early breast cancer: focus on intraoperative treatment with electrons (ELIOT). *Womens Health (Lond)* 2012; 8 (1): 89-98.
13. Tann AW, Hatch SS, Joyner MM, Wiederhold LR, Swanson TA. Accelerated partial breast irradiation: past, present, and future. *World J Clin Oncol* 2016; 7 (5): 370-379.
14. Polgár C, Van Limbergen E, Pötter R *et al*. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiother Oncol* 2010; 94 (3): 264-73.
15. Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA *et al*. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *J Am Coll Surg* 2009; 209 (2): 269-77.
16. Instituto de Radioterapia. Fundación Marie Curie. Primer Simposio APBI. Irradiación Parcial Acelerada de la Mama. Disponible en: <<http://mariecurie.com.ar/eventos/2012-06/SimposioIrradiacinParcialMama/Consenso%20APBI%20-%20Cordoba%20Junio%202012.pdf>>. Fecha de consulta: 12 de julio de 2016.
17. NCCN 2016 Guidelines. Disponible en: <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf>. Fecha de consulta: 3 de agosto de 2016.
18. Lebovic, GS. Oncoplastic surgery: a creative approach to breast cancer management. *Surg Oncol Clin N Am* 2010; 19 (3): 567-80.
19. Yang TJ, Tao R, Elkhuzen PH, van Vliet-Vroegindeweij C, Li G, Powell SN. Tumor bed delineation for external beam accelerated partial breast irradiation: a systematic review. *Radiother Oncol* 2013; 108 (2): 181-9.
20. Shaikh T, Chen T, Khan A *et al*. Improvement in interobserver accuracy in delineation of the lumpectomy cavity using fiducial markers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78 (4): 1127-34.
21. Weed DW, Yan D, Martinez AA, Vicini FA, Wilkinson TJ, Wong J. The validity of surgical clips as a radiographic surrogate for the lumpectomy cavity in image-guided accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60 (2): 484-92.

DEBATE

Dr. Coló: Queda a consideración el trabajo del doctor Andrés Del Castillo para optar a Miembro Titular.

Dra. Rafailovici: Para la localización del volumen a irradiar están los clips. Hay seroma, hay cicatriz; a veces a las 3 semanas, según la paciente, hay mucho seroma. ¿Usted lo incluye en todo, aumenta el volumen de irradiación? ¿Siempre incluyen la cicatriz operatoria? En el caso de incluirla, ¿la hacen cerca de la lesión a irradiar o siguen a veces con cicatrices periareolares por resultado estético, lo cual aumenta también el volumen?

Dr. Del Castillo: Con respecto al seroma, generalmente tratamos de no dejar drenaje en cirugía conservadora; nos hemos acostumbrado a ser cuidadosos con la hemostasia. Sabemos que el seroma es un evento tardío, así que, por más que dejemos drenaje por 24-48 horas, el seroma va a suceder. Si el seroma es muy importante y si los radio-oncólogos trabajando en equipo piensan que, por culpa del seroma, el CTB o el PTB, los volúmenes a irradiar aumentan mucho, hacemos una punción evacuadora para que ese volumen baje y tengamos mejor precisión irradiada, porque, como habíamos hablado, tiene que ser menos del 23% de la mama la superficie a irradiar. Si se sale de eso, pasaríamos a un hipofraccionamiento convencional de 16 sesiones. Con respecto a la otra pregunta –la de la cicatriz–, sí la incluimos, porque en este protocolo está aceptado nada más que nivel oncoplasty 1, por lo que la cicatriz la hacemos sobre el tumor. No hacemos mastoplastias, mastopexias o demás cuestiones –como cirugía oncoplastica de niveles más avanzados–, por lo que la cicatriz de la cirugía es donde estaba el tumor; así que sí, se incluye. Sirve también parámetros de referencia las mamografías que tenía de antes la paciente, la ecografía y los datos de la anatomía patológica.

Dr. Castro Peña: Es un trabajo que nos ha costado mucho hacer. Cuando trabajamos –y mucho– con los primeros pacientes, lo que hicimos fue juntarnos con el mastólogo para delimitar el volumen; y esto fue muy importante por la localización. En cuanto a la cicatriz, de acuerdo con dónde esté localizada, en qué tercio de profundidad de la mama, vamos a ver hasta dónde llegamos a la superficie. Lo que más nos importa es dónde estaba la zona del tumor, o sea el trazo lineal de la cicatriz que va hacia la piel; si no estaba la lesión primero en esa zona, no nos interesa. Nos focalizamos donde estuvo la lesión –un poco lo que decía–, es decir, el lecho tumoral no el lecho quirúrgico, siempre.

Dra. Rafailovici: Pido disculpas, porque lo primero que debería haber hecho es felicitarlos por el trabajo. Este es un tema nuevo en nuestro medio; hay otra gente que está trabajando pero no lo publicitó así. Y es un camino que se da en el mundo en la era de hacer cada vez más chico todo –la cirugía, la radioterapia–. Pero, a mí me parece –como a un montón de gente y creo que usted de alguna manera lo dice– que no es un estándar, ni siquiera para pacientes de muy bajo riesgo. Tal es así que las Guías del ASTRO, cosa que no es muy común, son para pacientes fuera de trials clínicos. Es como que los trials clínicos que hay no son lo suficientemente fuertes. Ahora están apareciendo los nuevos, como el de Florencia o el del GEC. Pero en los primeros los resultados no fueron buenos. Sin embargo, hay mucha gente fuera de trials y a nivel individual que lo está haciendo. Por eso, creo, es que se hicieron las Guías del ASTRO fuera de trials clínicos –que no es algo que uno ve habitualmente–. Ahora las actualizaron en el último ASTRO. Empiezan diciendo que publicaron estas guías para proteger a los médicos que hacen algo fuera de una guía clínica y para ponerles un límite a los médicos en cuanto a la inclusión

de pacientes de bajo riesgo. A mí me parece que es interesante. Nuevamente, los felicito. Pero pienso que todavía tiene un largo camino como para considerarlo un estándar.

Dr. Del Castillo: Nosotros, como equipo, creemos que es como un traje a medida más, para ciertas pacientes muy seleccionadas, como lo será en su momento el Z011 o como lo está siendo. Es un grupo de pacientes muy seleccionadas; si uno peca de querer hacer el tratamiento a todas, va a tener más recurrencias locales y menos sobrevida global. Ya sabemos que la radioterapia, aparte de disminuir recurrencias, aumenta sobrevida; así que realmente lo tomamos con mucha precaución. Si no están todos los criterios estrictos, aunque sea uno, no la hacemos; en eso la doctora Zunino es implacable y no nos permite. A veces uno le incita a una paciente... Tenemos pacientes que vienen de muchos lados, porque Córdoba es referencia de muchas provincias. Y la verdad es que, si hay algún parámetro que no cumple, no se irradia de esta forma porque estamos siendo muy cuidadosos.

Dra. Rafailovici: Los criterios de inclusión y el trabajo son impecables. Lo que sucede es que la mayoría de los tumores son Luminal A, los de ustedes y los de los otros; y son tumores que suelen tener recurrencias y toxicidad de la radioterapia tardías. Por eso hay que ser muy estrictos, proceder con mucha cautela, como ustedes hicieron. Creo que para las conclusiones definitivas nos falta recorrer un camino de algunos años.

Dr. Cortese: Muy bueno el trabajo. Lo único que me genera cierta duda es esa paciente con HER2 positivo: sería muy chico, porque no le hicieron quimioterapia y la incluyeron a pesar de ser HER2 positivo. ¿Medía menos de 1 cm?

Dr. Del Castillo: Exactamente, una paciente que si uno ve el rango del tamaño tumoral era de 5 a 25... Se planteó una señora bien postmenopáusica, añosa, la única con HER e inhibidores de aromatasa que se hizo. Se planteó un poco, se

discutió y pensamos que no era adecuado en esa paciente suministrarle a su vez quimioterapia. Fue algo muy puntual y un tumor muy pequeño.

Auditorio: ¿Por qué se descartó como criterio de inclusión en el primer grupo la resonancia magnética para cribar las pacientes? ¿Por qué no se utilizó?

Dr. Del Castillo: No es que se descartó. No era obligatorio usarla. En las Guías Internacionales se habla de que, para hacer APBI, es necesario un buen examen mamario completo, mamografía y ecografía mamaria. Si uno tuviera alguna duda de multifocalidad o multicentricidad, aplicaría la resonancia magnética y, si en esta se observa multifocalidad o multicentricidad, no entra en el trabajo. Hay trabajos que plantean hacer resonancia magnética a toda paciente que vaya a APBI; sería como un reaseguro de no tener otro foco microscópico en otra parte de la mama. Pero las guías, por lo menos aquellas en las que nos basamos nosotros, no hablan ni a favor ni en contra. No es un requisito hacer resonancia magnética. Si la tiene, mejor.

Dr. Coló: Felicidades por el trabajo, por la presentación y por su diseño. Es el primer trabajo que se presenta con estas características en esta Sociedad, y esto es muy alentador. Lo mío son dos preguntas, probablemente están más dirigidas a Castro y a Luisa. ¿Qué ventajas tiene este tipo de radioterapia sobre la hipofraccionada? Si yo puedo elegir entre un grupo y el otro hoy, ¿qué elegiría? Segundo, dadas las características de esta radioterapia, ¿qué sucede si una paciente hace un segundo tumor en otro lugar de la mama 10 años después y quiero intentar hacer una cirugía conservadora de la mama por distintos motivos? Esa paciente, ¿podría ser irradiada en el volumen mamario luego de este tipo de radioterapia?

Dr. Del Castillo: Con respecto a la primera pregunta –hipofraccionamiento *versus* APBI–, el hipofrac-

cionamiento sería 16-20 fracciones o menos de 33 –que serían los estándares–. Son dos conceptos distintos, porque hipofraccionamiento incluye los volúmenes estándar. La discusión es mama *boost* y regiones ganglionares; pero también está, por lo menos en nuestro protocolo de tratamiento. APBI es volumen exclusivo; entonces, son dos tipos de tratamiento diferentes.

Dr. Coló: Me refiero con respecto al tiempo. Porque uno de los factores que tiene el APBI es el tiempo.

Dr. Del Castillo: Tomando ese concepto, a lo que iba es que son dos grupos de pacientes distintos, como bien se definió en el trabajo. Grupo de hipofraccionamiento sería, de ese 100%, el resto del 8 y pico por ciento. Todos esos, en nuestro caso, van a hipofraccionamiento. Son 16 ó 20 fracciones; es una diferencia muy grande; generalmente hay que irradiar la mama y ganglios. Eso es una diferencia significativa. Son dos pacientes completamente diferentes a los que seleccionaríamos para ir a uno o a otro. No sé si eso responde la pregunta.

Dr. Castro Peña: La diferencia en tiempo sería de lunes a viernes; la paciente estaría en Córdoba y se iría a su casa. Llega el lunes a la mañana y se iría el viernes. Es eso *versus* tres semanas y media, con los fines de semana, los costos de movilidad y estadía, los hijos...

Dr. Del Castillo: La otra respuesta es que consideramos que si podemos reirradiar o se puede hacer una tumorectomía sobre una mama irradiada a dosis estándar, igualmente o mejor se podría hacer sobre una mama con una APBI, porque el volumen de irradiación no sería mayor al 23% del volumen total y podrían operar o podríamos reirradiar sin mayores complicaciones y teniendo resultados adecuados a nivel estético. En los primeros trabajos, como bien marcó la doctora, al ser mal seleccionadas las pacientes y con malas técnicas de irradiación, se dieron resultados no favorables. Esos grupos son los que, por suerte, no estamos viendo ahora.

Dra. Rafailovici: Con respecto a la hipo y a la radiación parcial, yo pienso que si un grupo está embarcado en hacer irradiación parcial es válido. En uno la paciente se irradia entre 16 y 21 días según le hagamos un *boost* o no; no es mucho tiempo. Si nosotros pensamos que hacen quimio un año o dos y la hormonoterapia por 10 años, la verdad que no es mucho; y hay trials con seguimiento a 10 años que muestran la equivalencia con el tratamiento considerado estándar de más tiempo. De todos modos, eso no es para todas las pacientes. Tienen que reunir algunas características, e irradiamos todo el volumen. Lo otro es una irradiación parcial respecto de la que creo que para los resultados finales faltan muchos años. Por ahora, parecería que el control local es equivalente, que los resultados estéticos son buenos; pero creo que en cáncer de mama y en una población como Luminal hay que esperar todavía. Si yo tuviera que elegir, elijo la parcial. Hay un montón de pacientes que son añosas, o que tienen que movilizarse con cuatro hijos, o que viven lejos, etc. Desde mi punto de vista, todo esto justifica, si reúnen las condiciones, hacer parcial. Si la señora está ocupada, porque es industrial –cosa que también nos pasa–, yo se lo aclararía muy bien. Tal es así que, por ejemplo, en este nuevo Consenso, para las pacientes con irradiación intraoperatoria, se aclara que se le debería explicar a la paciente que en los dos trials que hicieron les fue mal y que ella acepte el riesgo. Esto si se hace IMRT, si se hace radioterapia externa, que es lo que deberíamos hacer. En cuanto al rescate quirúrgico, no hay tantas que hayan recidivado; incluso se dice que son tan pocas las recurrencias irradiando el volumen o en forma parcial en estas pacientes de bajo riesgo que ese índice de recurrencia tan bajo no le da poder estadístico para evaluar la diferencia. Una vez que una paciente recurre y fue irradiada en un volumen, hay que evaluar cada caso; probablemente se pueda reirradiar.

Dr. Poet: Muy lindo el trabajo. Yo quería hacer una pregunta simple que la he visto en la práctica. ¿Qué cantidad de complicaciones tuvieron a nivel de piel en la parcial y en la hipofraccionada y si tuvieron que suspender o posponer aplicaciones?

Dr. Del Castillo: Con respecto a estas 20 pacientes en concreto con esta dosis y respetando las 8 horas entre una y otra, no hemos tenido más que un eritema transitorio, una fibrosis leve al mes o dos meses que queda crónica en el tiempo. No se presentaron infecciones o cosas importantes como para reintervenir o parar el tratamiento. En tres pacientes postmenopáusicas y añosas, en las mamografías posteriores al control, vimos necrosis grasa y grandes calcificaciones, lo

que creemos que es llamativo. Se irradian 3,85 Gys dos veces al día; la dosis es importante. Con respecto a la calidad cosmética, están divididas las aguas. Hay trabajos que señalan que en la APBI, como se irradia menos y en menor superficie mamaria, deberíamos tener mejor estética; otros trabajos señalan lo contrario: como se irradia tan fuerte ese volumen mamario hay más fibrosis, más hiperpigmentación, más dolor mamario. Nosotros hasta ahora, en este trabajo que es de tres años de seguimiento, todavía no hemos tenido complicaciones severas o secuelas serias; pero hay cosas leves. Así que estará por verse si hay más retracciones o más fibrosis más adelante.

Dr. Coló: Muchas gracias, doctor.