

CÁNCER DE MAMA

Dr. Francesco Amorelli, Dr. Manel Algara.
Hospital del Mar, Barcelona.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en mujeres españolas, representando el 30% de los tumores en mujeres con una incidencia de 132 por cada 100.000 mujeres/año. La mayoría se diagnostican entre 45 y 65 años.

El cáncer de mama es una enfermedad de relativo buen pronóstico si es detectada en etapas tempranas de la enfermedad, con una supervivencia media del 89% a los 5 años. Debido a los programas de cribado poblacional, la mayor concienciación de la sociedad y la mejora constante de los tratamientos empleados desde un enfoque multimodal, la mayoría de las pacientes se diagnosticarán en etapas tempranas de la enfermedad y menos del 6% presentarán enfermedad metastásica al momento del diagnóstico. [1]

Factores de riesgo involucrados en el desarrollo de cáncer de mama: predisposición genética, exposición prolongada a estrógenos endógenos y exógenos (menarquía precoz, menopausia tardía, baja paridad, uso de anovulatorios orales y terapia hormonal sustitutiva), la obesidad y el consumo de alcohol también contribuyen al aumento de la incidencia del cáncer de mama. [1,2]

ANATOMÍA DE LA GLÁNDULA MAMARIA

Las mamas son dos formaciones simétricas en relación a la línea media situadas en la cara anterior y superior del tórax desde el esternón hasta la línea axilar anterior

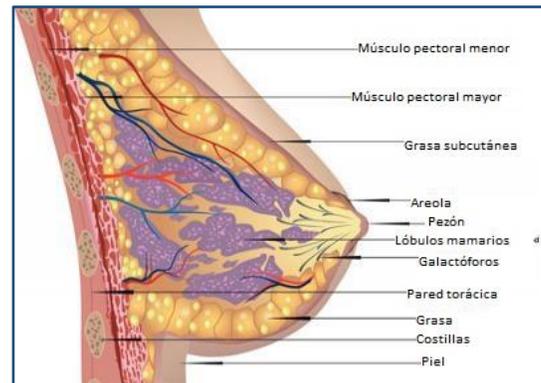
Configuración externa

Tiene una caída pendular formando el surco mamario, en el centro se aprecia un área hiperpigmentada conocida como complejo areola-pezón. Sobre la areola se encuentran los tubérculos de Mongomeri. [3]

Configuración interna

Inmediatamente posterior a la piel se encuentra el tejido celular subcutáneo formado por tejido adiposo dividido por tabiques correspondientes a los ligamentos suspensorios de la mama que van desde la piel hasta el tejido retromamario anterior a la fascia pectoral. Inmersa en este tejido adiposo se encuentra el tejido glandular o glándula mamaria que se conforma por 15-20 lóbulos que desembocan a nivel del pezón por los conductos galactóforos.

La zona correspondiente al espacio retromamario engloba de anterior a posterior la fascia pectoral, el músculo pectoral menor superiormente, músculo pectoral mayor inferior y posteriormente y por últimos las costillas con sus espacios intercostales. [3]



Drenaje arterio-venoso: la irrigación de la mama está asegurada por tres arterias, la arteria axilar, arteria mamaria interna y las arterias intercostales. El drenaje venoso acompaña el trayecto arterial y desemboca en la vena axilar, vena mamaria medial/lateral y las venas intercostales. [3]

Drenaje linfático: el 75% del drenaje linfático drena a nivel de los ganglios axilares y estos a su vez en los ganglios subclavios, el restante en su mayoría drena a nivel paraesternal en los ganglios linfáticos torácicos internos que drenan a su vez en los ganglios broncomediastínicos, el resto del drenaje lo recogen los ganglios intercostales que drenan directamente en el conducto torácico. [3]

SIGNOS Y SÍNTOMAS - DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Debido al extenso uso de la mamografía como medio de cribado poblacional masivo, la mayoría de los cánceres de mama en se diagnostican antes de que aparezcan signos y síntomas evidentes.

Los signos clínicos más comunes que se asocian a la presencia de cáncer de mama es la aparición de nódulos o tumoraciones en la mama o axila, cambios de forma y aspecto, retracción o cambios en la piel de la mama o el pezón, secreción mamaria patológica o mastalgia. [2,3]

DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO

Estrategia de cribado: Paciente ≥ 50 años iniciar exploración con mamografía, en función de hallazgos y clínica añadir ecografía.

Mamografía

Prueba diagnóstica de elección, sensibilidad del 85-95% y especificidad del 94-97%, permitiendo detectar $>85\%$ de las neoplasias de mama. Sin embargo, aunque es la técnica más aceptable y eficaz que se utiliza para el cribado poblacional, la sensibilidad y la especificidad de la mamografía podría ser limitada en mujeres más jóvenes con mamas glandulares densas o portadoras de prótesis mamarias. [3,4]

En la práctica moderna, la mamografía se complementa con otras técnicas de imagen para mejorar la detección y caracterización de lesiones y establecer la extensión de la enfermedad. Estas técnicas incluyen ecografía mamaria, resonancia magnética (RM) mejorada con contraste, así como técnicas mamográficas más nuevas, incluida la tomosíntesis digital de mama (Mamografía 3D). [4,5]

Mamografía 3D por tomosíntesis

La tomosíntesis toma múltiples imágenes de las mamas a baja dosis mediante un tubo de rayos X que se mueve en forma de arcos y las sintetiza en una base de datos y reconstruye el estudio tridimensionalmente, esto permite obtener imágenes en cortes finos evitando la superposición de tejido normal (ruido anatómico) que surgen del estudio convencional con las imágenes en 2D. Esto ha logrado en la actualidad la mejora en la detección de lesiones probablemente malignas en los estudios con tomosíntesis evitando exponer a la paciente a otros estudios. [4,5]

Ecografía mamaria

Ayuda a definir las características de la lesión sospechosa, localización y posible afectación axilar además de permitir la obtención de material para diagnóstico

histológico mediante punción por aguja fina (PAAF) o biopsia por aguja gruesa (BAG). La PAAF no permite diferenciar si se trata de un carcinoma in situ o infiltrante por ende se recomienda punción por aguja gruesa (BAG) como estándar en la práctica clínica para la toma de biopsias. [4,5]

Resonancia magnética mamaria

La resonancia magnética se usa en la práctica clínica en asociación con otros estudios radiológicos para el diagnóstico del cáncer de mama ante sospecha de multicentricidad, multifocalidad, mamas densas o portadoras de prótesis mamarias. Lo característico es identificar una zona de realce con aumento de intensidad en T1 posterior a la administración de contraste (imágenes ponderadas en T1). [4,5]

Con el objetivo de sistematizar y estandarizar las lesiones radiológicas se utiliza la terminología **BIRADS** (Breast Imaging Reporting and data System) para referirse a las lesiones mamarias, es un sistema estandarizado para mamografía, RM y ecografía. Lesiones BIRADS 4A – 5 tributarias de estudio histológico. [4,5]

DIAGNÓSTICO ANATOMOPATÓLOGICO Y MOLECULAR

Tipo histológico

Carcinoma ductal in situ (CDIS): es un grupo heterogéneo de lesiones neoplásicas caracterizado por la proliferación clonal de células epiteliales malignas confinadas dentro de la luz de los ductos de la mama sin infiltración del estroma.

La incidencia del carcinoma ductal in situ ha aumentado gracias al diagnóstico precoz del cáncer de mama por los programas de cribado. [5]

Carcinoma ductal infiltrante (CDI): En la nueva nomenclatura se denomina como carcinoma infiltrante no especial, representa entre el 78-80% de las neoplasias de mama siendo el tipo histológico más frecuente, el termino infiltrante hace referencia a invasión del estroma por las células malignas epiteliales con aumento del riesgo de diseminación ganglionar y a distancia. [2,5]

Carcinoma lobulillar: representa menos del 10% de los casos de cáncer de mama, la mitad de los casos son carcinomas lobulillares in situ que más que un diagnóstico se considera un factor de riesgo para desarrollo de cáncer de mama. [2,5]

Otros: existen otros tipos histológicos menos frecuentes como el carcinoma tubular, medular, mucinoso, papilar y cribiforme. [5]

Biología molecular

Estudio de marcadores moleculares que actúan como factores pronósticos:

- Receptor de estrógenos (RE) / Receptor de progesterona (RP)
- Marcadores de proliferación: Ki 67
- Amplificación de Her2

Otros: CK 19, si se realiza estudio molecular de ganglio centinela según la técnica OSNA (One step nuclear acid amplification), en estadios iniciales se puede considerar estudio genético mediante el uso de paneles genéticos de proliferación celular (plataforma genética). [5]

En función de la expresión de marcadores moleculares podemos clasificar a las pacientes afectas de cáncer de mama en diferentes subtipos moleculares:

Subtipo	Marcador molecular
<i>Luminal A</i>	RE y RP positivos, HER2 negativo, Ki67 < 20%.
<i>Luminal B (HER2-)</i>	RE positivos, RP negativos, HER2 negativo, Ki67 >20%.
<i>Luminal B (HER2+)</i>	RE positivos, HER2 amplificado, cualquier Ki67 y cualquier RP.
<i>Sobreexpresión HER2</i>	HER2 amplificado, RE y RP negativos.
<i>Basal-Like (triples negativos)</i>	RE y RP negativos, HER2 no amplificado.

ESTADIFICACIÓN

La estadificación del cáncer de mama se inicia con el estadio clínico basado en el TNM que tendrá implicaciones pronósticas y terapéuticas, a su vez se complementa con los subtipos moleculares y ambas ayudan a decidir el mejor tratamiento tanto local como sistémico.

Tumor primario	
Tx	No se puede evaluar el tumor primario
T0	No evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
T1: tumor menor o igual a 2cm	
T1mi	Tumor menor o igual a 0.1mm
T1a	Tumor mayor a 0.1mm, pero menor de 0.5cm
T1b	Tumor entre 0.5 y 1cm
T1c	Tumor entre 1 y 2cm
T2	Tumor entre 2 y 5cm
T3	Tumor mayor a 5cm
T4: tumor de cualquier tamaño con diseminación directa a la pared torácica o piel	
T4a	Tumor con extensión a la pared torácica (no afecta musculo pectoral)
T4b	Tumor con infiltración de la piel (edema, ulceración nódulos en piel)
T4c	Afectación tanto de la pared torácica como la piel (T4a + T4b)
T4d	Carcinoma inflamatorio
Afectación ganglionar clínica	
Nx	No se pueden evaluar ganglios regionales
N0	No afectación ganglionar
N1	Adenopatías palpables homolateral móviles
N2: metástasis ganglionar ipsilateral de nivel I, II axilar que están clínicamente fijos o conglomerados / Afectación cadena mamaria interna ipsilateral	
N2a	Adenopatías palpables homolaterales fijas
N2b	Adenopatías afectas solo en la cadena mamaria interna ipsilateral
N3: afectación infraclavicular o mamaria interna + axila o supraclavicular	
N3a	Afectación infraclavicular
N3b	Afectación de mamaria interna y axila
N3c	Afectación supraclavicular
M0	No metástasis
M1	Metástasis a distancia
Estadificación patológica ganglionar	
pNx	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
pN0	No se identifica histológicamente metástasis en ganglios linfáticos
pN0i-	Histológicamente no metástasis en ganglios linfáticos, IHQ/CTA negativas

pN0_{i+}	Células malignas en ganglios linfáticos <0.2mm detectadas por IHQ, HE o CTA
pN0_{mol-}	No metástasis en ganglios linfáticos, hallazgos moleculares negativos
pN0_{mol+}	Hallazgos moleculares positivos, pero sin afectación de GL por IHQ/CTA
pN1_{mi}	Micrometástasis >0.2m o >200 células malignas u OSNA 200-500 copias
pN1_a	Entre 1 – 3 ganglios linfáticos afectos (baja carga si OSNA 5000-15000 copias)
pN1_b	Micro o macrometástasis en cadena mamaria interna por BSGC
pN1_c	Entre 1-3 ganglios afectos axilares + mamaria interna por BSGC
pN2_a	Entre 4 – 9 ganglios afectos
pN2_b	Afectación de cadena mamaria interna clínica sin afectación axilar
pN3_a	Mayor o igual a 10 ganglios afectos o afectación infraclavicular
pN3_b	Afectación ganglionar clínica en mamaria interna con 1 o más ganglios afectos axilares o micrometástasis por BSGC en mamaria interna con más de 3 ganglios axilares afectos.
pN3_c	Afectación de ganglios supraclaviculares

TRATAMIENTO – ESTRATEGIA GENERAL

En la actualidad gracias al abordaje multidisciplinar en las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama se busca el mínimo tratamiento eficaz, tanto local como sistémico. Con el sistema de estadificación TNM las pacientes quedan clasificadas en estadio precoz (pacientes tributarias a cirugía conservadora sin afectación ganglionar), estadio localmente avanzado (pacientes con tumores mayores de 5cm o afectación ganglionar clínica) y finalmente pacientes con enfermedad a distancia al momento del diagnóstico (menos del 5%).

Estadio precoz (T1-T2N0): el tratamiento se inicia con cirugía conservadora (si esta no es posible se realizará mastectomía) seguida de estadificación axilar más tratamiento adyuvante sistémico y radioterapia. En las pacientes de alto riesgo de este grupo se recomienda realizar quimioterapia adyuvante con 4 ciclos de antraciclina (AC) + Taxol semanal por 12 semanas seguido de radioterapia, en caso de perfil luminal también se realizará tratamiento antiestrogénico. En los casos de amplificación HER2 en estos estadios se puede realizar la adyuvancia con anti-HER2 (trastuzumab/pertuzumab) + Taxol sin antraciclina. [5,6]

Estadio localmente avanzado (T3-T2N+): con la finalidad de reducir el tamaño tumoral y poder realizar cirugía conservadora se inicia el abordaje con tratamiento sistémico primario (TSP), en perfiles luminales se recomienda un esquema estándar 4 ciclos de AC + Taxol semanal por 12 semanas, en los casos de amplificación de HER2 se sumaría la combinación de trastuzumab + pertuzumab y en el caso de los tumores basal like (triples negativos) se asociarían platinos al esquema estándar. Posteriormente se plantea abordaje quirúrgico y radioterapia en estas pacientes.

Enfermedad metastásica: se inicia siempre con tratamiento sistémico. En los perfiles luminales se recomienda el uso de inhibidores de ciclinas + hormoterapia y en los casos de amplificación de HER2 se recomienda la combinación de trastuzumab/pertuzumab + Taxol. Existe discusión sobre la utilización del tratamiento local en este estadio. [5]

CIRUGÍA EN EL CÁNCER DE MAMA

Abordaje de la mama

- Tumorectomía: consiste en la extirpación del tumor y área circundante del tejido mamario para asegurar resección con márgenes negativos.
- Mastectomía: consiste en la resección quirúrgica del tejido mamario más piel suprayacente.

El abordaje quirúrgico inicial de la mama siempre que sea posible se realizará con tumorectomía, excepto en aquellas pacientes que presenten tumores extensos, multicéntricos, márgenes afectados tras cirugía conservadora o contraindicación para la radioterapia que serán candidatas a mastectomía. Ambos procedimientos tenían resultados similares en control local y supervivencia global con cifras en torno al 95%; sin embargo, en las últimas series la supervivencia global es superior tras tratamiento conservador. [4,5]

Abordaje de la axila

- Biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC): el ganglio centinela es el primer ganglio linfático de drenaje en la adyacencia del tumor primario. La BSGC es el procedimiento en el que se identifica (mediante técnicas de marcaje radiactivo, magnético o de coloración), extirpa y examina el ganglio linfático centinela para determinar si hay células cancerosas. [4,5]
- Linfadenectomía axilar: consiste en el procedimiento quirúrgico en el cual se resecan los ganglios linfáticos próximos al tumor correspondientes al nivel I y II axilar, se considera suficiente si se logran examinar un número mayor o igual a 10 ganglios. [5]
- Targeted axillary dissection: consiste en una nueva técnica de estadificación axilar que combina la BSGC y la biopsia del ganglio marcado con clip en la misma cirugía, para reestadificar a las pacientes con cáncer de mama con ganglios axilares positivos tratadas mediante TSP. [5,6]

RADIOTERAPIA EN EL CÁNCER DE MAMA

El objetivo principal de la radioterapia en el cáncer de mama es el aumento en la supervivencia y el mayor control locorregional de la enfermedad. Dos metaanálisis del EBCTCG, el primero realizado sobre 17 estudios aleatorizados de radioterapia locorregional tras una cirugía conservadora incluyeron 10.801 mujeres y el segundo sobre 22 estudios aleatorizados de radioterapia sobre la pared torácica y los ganglios linfáticos regionales después de mastectomía y linfadenectomía axilar frente a la misma cirugía pero sin radioterapia demostraron que tras un seguimiento de 10 años, la adición de radioterapia disminuía significativamente el riesgo de recidiva locorregional y aumentaba la supervivencia global en estas pacientes. [6,7]

INDICACIONES DE RADIOTERAPIA

Carcinoma ductal in situ (CDIS): Diferentes estudios aleatorizados resumidos en la tabla posterior concluyen que la radioterapia tras cirugía conservadora en las pacientes con CDIS reduce del riesgo de recurrencia local sin aportar una clara mejoría en la supervivencia global.[8] En las pacientes diagnosticadas de CDIS hay indicación de radioterapia en todos los casos tratados con cirugía conservadora con el objetivo de evitar la recidiva local y prevenir el desarrollo de un carcinoma

invasivo. Recientemente en relación a la publicación de resultados del estudio BIG 3-07/TROG 0701 los criterios de sobreimpresión en el lecho tumoral (boost) en el CDIS se recomienda en pacientes menores o igual a 50 años, grado histológico intermedio-alto, necrosis tumoral central, patrón tipo comedón, márgenes \leq 10mm o enfermedad multifocal. [8,9]

Estudio	Característica	Resultado
EORTC 10853	N: 1010 pacientes CDIS tratado con cirugía conservadora - Grupo 1: radioterapia adyuvante (50Gy sobre volumen mamario 2Gy/fx) - Grupo 2: observación - Seguimiento: 10.5 años	- Disminución del riesgo absoluto de recidiva local un 11% - Tasa libre de recidiva local a 10 años 85% vs 74% - Tasa libre de recurrencia CDIS 93% vs 83% / CDI 92% vs 87%
UKCCCR	N: 1030 pacientes - Grupo 1: radioterapia adyuvante - Grupo 2: observación - Seguimiento: 4.4 años	- Reducción del riesgo absoluto de recurrencias 8% - Tasa de recurrencia local 6 vs 14%
B-17 NSABP	N: 828 pacientes - Grupo 1: radioterapia adyuvante - Grupo 2: observación - Seguimiento: 12 años	- Disminución de recidiva local 58% - Disminución absoluta del riesgo de recurrencias 16% - Tasa de recurrencia local 15 vs 31% - OS 87 vs 86%
BIG 3-07 (Boost CDIS)	N: 1600 pacientes - Grupo 1: WBI sin boost lecho tumoral - Grupo 2: WBI boost en lecho tumoral - Seguimiento: 7 años	- Tasa RL a 5 años 92 vs 97% con boost, sin aumento de toxicidad grado 2-3.

Carcinoma ductal infiltrante (CDI)

Irradiación del volumen mamario: tras un abordaje quirúrgico conservador la radioterapia con o sin sobreimpresión del lecho tumoral está indicada como parte del tratamiento estándar, excepto en los casos de irradiación parcial de la mama. Teniendo en cuenta que la mayoría de las recurrencias del cáncer de mama se producen en la zona de la cavidad quirúrgica se recomienda sobreimpresión en el lecho tumoral (boost) según la presencia de factores de riesgo. [5,8]

- **Se recomienda boost en lecho tumoral**: pacientes con edad \leq a 50 años, tumores de alto grado histológico, tumor \geq 10mm, márgenes positivos o $<$ 2mm, tumores T3-T4 y presencia de componente intraductal extenso. La realización de sobreimpresión en el lecho tumoral se puede realizar mediante diferentes técnicas como braquiterapia, radiación externa o radioterapia intraoperatoria.[8]
- **Se podría omitir boost en lecho tumoral**: pacientes $>$ 70 años, pacientes entre 51 y 70 años con tumores de bajo grado histológico y márgenes negativos \geq 2mm. [8]

En la siguiente tabla se resumen dos estudios aleatorizados en los que se concluye que la asociación de irradiación del volumen mamario tras cirugía conservadora más sobreimpresión del lecho tumoral se asocia a disminución del riesgo de recaída locorregional sin impacto en la supervivencia global.

Estudio	Característica	Resultado
EORTC 22881	N: 5318 pacientes CDI tratado con CC seguido de RDT. - Grupo 1: RT 50Gy + Boost 16Gy - Grupo 2: RDT 50Gy sin Boost - Seguimiento: 10.8 años	- Disminución del número de recidivas locales un 6.2% con boost vs 10.2% - Disminución del riesgo de recidiva 13.5% con boost vs 23.9%
Lancet 2014	N: 5318 pacientes CDI tratado con CC seguido de RDT. - Grupo 1: RT 50Gy + Boost 16Gy - Grupo 2: RDT 50Gy sin Boost - Seguimiento: 17.2 años	- OS 59.7% con boost vs 61%. - Disminución del número de recidivas locales 12% con boost vs 16.4%.

Irradiación de la pared torácica: está indicada tras la realización de mastectomía en pacientes con cáncer de mama T3-T4 y en los casos de ganglios linfáticos afectos. La asociación de radioterapia adyuvante sobre la pared torácica tras mastectomía ha demostrado reducción del riesgo de recurrencia locorregional en series prospectivas y numerosos estudios aleatorizados. En 2005 se publicó un metaanálisis de 46 estudios aleatorizados por EBCTCG con un total de 23.000 pacientes donde se concluía que la radioterapia tras mastectomía vs mastectomía sola se asocia a una disminución significativa de la tasa de recurrencia local a los 15 años de 29 vs 7,8% y mejoría en la supervivencia global para pacientes con tumores >5cm, pero sin afectación ganglionar 60 vs 54%, en los casos de afectación ganglionar no se pudo comprobar mejoría en la supervivencia global. [5,7,8]

TRATAMIENTO LOCAL AXILAR

En la actualidad, el tratamiento local axilar y específicamente las indicaciones de radioterapia sobre áreas ganglionares continúan siendo un tema controvertido y de constante investigación. Para su estudio estableceremos dos escenarios cirugía primaria y tratamiento sistémico primario.

CIRUGÍA PRIMARIA

Indicaciones de linfadenectomía axilar

BSCG negativa: en los casos de BSGC negativa no se justifica ningún tratamiento quirúrgico adicional en la axila. Así lo indica el ensayo aleatorizado NSABP-B32. [10]

BSCG positiva: debemos tener en cuenta que la afectación ganglionar en el cáncer de mama **es el factor pronóstico más importante** y de ahí la importancia de seleccionar correctamente tratamiento local en estas pacientes. En el pasado el estándar de tratamiento para las pacientes con BSGC positiva era la LAA sin embargo en los últimos tiempos múltiples estudios han debatido el valor de la LAA en función del grado de afectación ganglionar. [10,11]

En los casos de enfermedad micrometastásica no hay indicación de LAA. Los estudios aleatorizados IBCSG 23-01 y el ensayo español AATRM 048 comparan el beneficio de la LAA en los casos de enfermedad micrometastásica vs no realizar tratamiento quirúrgico axilar. En ambos estudios se concluye que la tasa de

recurrencias, la OS y PFS son iguales en ambos grupos. Sin embargo, hay mayor morbilidad en el grupo que realiza LAA. [11,12]

En los casos de enfermedad ganglionar macrometastásica no se recomienda LAA en pacientes con cáncer de mama T1-T2 tratadas con cirugía conservada con ≤ 2 ganglios afectados sin ruptura capsular o invasión de la grasa periganglionar. Estas indicaciones han cobrado especial relevancia tras la publicación del estudio ACOSOG Z0011 donde se propone que en pacientes con ≤ 2 ganglios linfáticos no realizar tratamiento local axilar, es decir no cirugía ni irradiación. [13] Sin embargo, en la revisión publicada en 2014 por Jagsi et al sobre los resultados del estudio Z0011 se demuestra que en el 50% de las pacientes se utilizaron campos de radiación tangenciales altos y en un 20% se utilizó un tercer campo de radiación hacia axilar por lo que el 70% de las pacientes recibió irradiación de los niveles I y II axilares. Esto ha servido como línea de investigación para otros estudios. [14].

La LAA debe quedar relegada a aquellos casos en los que existan más de 2 ganglios axilares afectados o una TTL >15.000 .

Indicaciones de radioterapia sobre áreas ganglionares

Dos metaanálisis relevantes de la EBCTCG concluyeron que la radioterapia disminuye significativamente el riesgo de recidiva locorregional y a distancia en pacientes con afectación ganglionar axilar. Estos resultados se observaron en todos los grupos de pacientes tanto en los que tenían afectación de más de 4 ganglios afectados, así como el grupo con afectación entre 1 – 3 ganglios. Pese a este beneficio desde hace un tiempo se cuestiona el papel de la radioterapia sobre las áreas ganglionares axilares especialmente cuando la afectación es menor o igual a tres ganglios.[15]

Irradiación ganglionar tras LAA

Los estudios publicados hasta la fecha no analizan todos los escenarios posibles frente a los que nos podemos encontrar en la práctica clínica habitual, ni describen exactamente los volúmenes ganglionares irradiados. Todo ello implica que el manejo de las áreas ganglionares sea un punto de difícil decisión a la hora de plantear el abordaje terapéutico. Existen estudios aleatorizados y metaanálisis que han demostrado que la radioterapia ganglionar en el cáncer de mama reduce el riesgo de recidiva locorregional y disminuye la mortalidad por cáncer de mama.[15] En los ensayos clínicos DBCG 82b y 82c a su vez se demuestra que la radioterapia adyuvante posmastectomía mejora de forma significativa el control locorregional, así como la supervivencia global en todas las pacientes con ganglios positivos. [16]

No existen dudas en pacientes con afectación ≥ 4 ganglios, tumores T4 y posmastectomía con LAA suficiente o presencia de factores de mal pronóstico como edad inferior a 50 años, tumores $>5\text{cm}$, grado histológico III, infiltración linfovascular o perineural, tumores triple negativos o receptores hormonales negativos. [17,18] En estos casos la recomendación es irradiar nivel III-IV axilar +/- cadena mamaria interna en función de afectación clínica o patológica, quedando relegada la irradiación de los niveles I y II a aquellos casos en los que exista enfermedad axilar voluminosa o LAA insuficiente. [17,19]

En pacientes con afectación ganglionar entre 1 – 3 ganglios continúan siendo un punto de controversia. Una serie de ensayos clínicos resumidos en el siguiente cuadro han demostrado el beneficio de la radioterapia posterior a LAA en pacientes con afectación ganglionar menor o igual a 3 ganglios.

Estudio	Característica	Resultado
Canadian MA-20	N: 1832 pacientes - Grupo 1: 1-3 GL afectos + RT niveles I-IV o paciente cN0 de alto riesgo. - Grupo 2: no radioterapia de GL.	- Supervivencia libre de enfermedad 82 vs 77% - Supervivencia global 82 vs 81% - Seguimiento: 9.5 años
EORTC 22922	N: 4004 pacientes - Grupo 1: RT nivel I-IV y MI - Grupo 2: control - Seguimiento: 15.7 años	- Supervivencia global 82 vs 80% - Supervivencia LP 72 vs 69% - Mortalidad 16 vs 19%
DBCg-IMN	N: 3089 pacientes - Grupo 1: afectación mama derecha + radioterapia cadena MI derecha. - Grupo 2: afectación mama izquierda (no irradiación de cadena MI) - Seguimiento: 8.9 años	- Supervivencia global 76 vs 72% - Mortalidad 20 vs 23.4% - Supervivencia libre de enfermedad 27 vs 30%

En estos tres estudios se comparaba el beneficio de añadir radioterapia sobre áreas ganglionares posterior a cirugía de la mama y LAA.

El estudio MA-20 donde se aleatorizaba a pacientes de alto riesgo sin afectación ganglionar (tumores \geq T3, >2cm, grado histológico III, invasión linfovascular o receptores hormonales negativos) y pacientes con afectación ganglionar entre 1-3 ganglios positivos a recibir radioterapia sobre la glándula mamaria con o sin irradiación de las áreas ganglionares.^[15] Los resultados mostraron un aumento significativo de la supervivencia libre de enfermedad y del control locorregional, con una disminución de la afectación metastásica a distancia y una tendencia a mejorar la supervivencia global en el grupo de pacientes que recibió radioterapia sobre las áreas ganglionares. ^[15,18] Estos resultados apoyan la irradiación de las áreas ganglionares en el caso de afectación ganglionar de 1 a 3 ganglios positivos, y fue considerado uno de los avances clínicos de mayor relevancia por ASCO en 2011. Resultados similares obtuvo Poortmans et al en el ensayo de la EORTC 22922 donde incluso se propone la irradiación de la cadena mamaria interna. ^[17]

El estudio danés DBCg-IMN que recientemente publicó resultados a 30 años valora la inclusión de la cadena mamaria interna en los campos de radiación, en este estudio se irradia la cadena MI derecha en pacientes con cáncer de mama derecha demostrando que la irradiación de la cadena MI disminuye el riesgo de recidiva a distancia, la mortalidad por cáncer de mama, y proporciona un aumento de la supervivencia a largo plazo. ^[20]

La recomendación actual es asociar el tratamiento con radioterapia posterior a LAA suficiente sobre niveles ganglionares III-IV más cadena MI si afectación clínica o patológica o factores de mal pronóstico (pacientes jóvenes, tumores T4 o de unión de cuadrantes internos, grado histológico III, invasión linfovascular o perineural, triples negativos o receptores hormonales negativos).

Irradiación ganglionar vs LAA

Tras el estudio ACOSOG Z0011 publicado por Giuliano ha disminuido considerablemente el número de LAA que se realizan cuando existe afectación ganglionar limitada a uno o dos ganglios centinelas.^[14] En estos casos no existen indicaciones claras sobre la necesidad o no de realizar radioterapia, por ello las indicaciones de radioterapia se basan en consensos tanto a nivel nacional como internacional ^[15,19]. Ante la falta de estudios que demuestren que no hay necesidad de realizar radioterapia sobre áreas ganglionares en los casos de afectación del ganglio centinela sin LAA a día de hoy la radioterapia se considera una alternativa válida cuando hay afectación ≤ 2 ganglios. Algunos estudios prospectivos resumidos en el siguiente demuestran que la LAA puede ser sustituida con seguridad por irradiación en este subgrupo de pacientes. ^[19]

Estudio	Característica	Resultado
AMAROS EORTC 10981	N: 4806 pacientes - Grupo 1: RT niveles I-IV y MI - Grupo 2: LAD axilar + RT nivel III-IV si afectación ≥ 4 ganglios	- Tasa de RL a 10 años : 1 vs 1.16% - No diferencias en OS y PFS - Mayor comorbilidad en grupo 2 - Seguimiento: 10 años
OTOASOR	N: 2106 pacientes - Grupo 1: RT nivel I-IV y MI - Grupo 2: LAD axilar - Seguimiento: 8 años	- Supervivencia global 85 vs 77.9% - Supervivencia LP 77 vs 72% - Mayor comorbilidad en grupo 2

En ambos estudios se propone sustitución de LAA por radioterapia. En el estudio AMAROS recientemente se publicaron los resultados a 10 años donde se compara la LAA en pacientes con poca enfermedad axilar con la irradiación ganglionar, los autores no encontraron diferencias significativas entre el grupo operado e irradiado en relación a supervivencia global ni entre supervivencia libre de enfermedad. ^[21]

El estudio OTOASOR arroja resultados similares al estudio AMAROS concluyendo que la radioterapia es una opción no inferior y con menos morbilidad que LAA en pacientes con enfermedad axilar limitada.^[22] El estudio español multicentrico OPTIMAL apoya también estos resultados basándose en que la irradiación de la axila baja (niveles I y II axilar) aporta beneficios en las pacientes que no se someten a LAD axilar. ^[24]

En resumen, **en pacientes con baja carga tumoral ganglionar (OSNA ≤ 15.000 copias o afectación ganglionar entre 1-2 ganglios) la corriente actual recomienda la irradiación de los niveles I y II axilares, siempre que no se haya realizado una LAA e incluir los niveles III, IV y MI en aquellos casos de peor pronóstico** (pacientes jóvenes, grado histológico III, invasión linfovascular o perineural, triples negativos o receptores hormonales negativos. ^[19,23,24]

TRATAMIENTO SISTÉMICO PRIMARIO

El TSP es la base del tratamiento en pacientes con enfermedad localmente avanzada en los que se busca una reducción del tamaño tumoral para llevar a cabo una cirugía conservadora, o cuando se busca disminuir la carga tumoral ganglionar axilar, por lo que el TSP se ha convertido en un tratamiento ampliamente aceptado. En general, las pacientes que reciben TSP son candidatas a radioterapia tras la cirugía, ya sea conservadora o mastectomía. ^[19,25]

La justificación es que, generalmente, se trata de pacientes con tumores de gran tamaño y/o afectación ganglionar. La radioterapia adyuvante en estos casos se traduce en un aumento del control local, incluso en pacientes que presentan respuesta completa tras el TSP. Por otra parte, la respuesta tumoral al TSP puede ser un buen predictor del riesgo de recurrencia locorregional, con lo que podría ser útil para identificar a aquellas pacientes que más se beneficiarían de la radioterapia adyuvante. Se ha observado que los factores que más se correlacionan con un incremento del riesgo de recurrencia locorregional son el tamaño tumoral > 5 cm, la afectación ganglionar al diagnóstico, la presencia de enfermedad residual después del TSP, patrón residual multifocal, e invasión linfovascular y en aquellas con receptores hormonales negativos.

Las indicaciones de irradiación tras TSP se han establecido en base a las indicaciones de irradiación sin TSP y a estudios retrospectivos. Son necesarios estudios prospectivos en los que la radioterapia esté correctamente descrita, que analicen el papel de la irradiación en estos casos. [19,25,26] Existen diversos estudios en marcha y, a la espera de estos resultados, las guías clínicas dicen que la radioterapia debe plantearse según el peor estadio de la paciente sea en el momento del diagnóstico o tras el TSP. [25]

Sin embargo, al igual que ocurre tras la cirugía primaria, las dudas aparecen en el manejo de las áreas ganglionares ya que, aproximadamente el 40% de las pacientes con enfermedad ganglionar positiva muestran respuesta completa ganglionar tras TSP. A pesar de no estar demostrado con estudios aleatorizados la recomendación en estos casos es realizar BSGC para re-estadificar la axila como se ha propuesto en los ensayos SENTINA y ACOSOG Z1071, estudiando un mínimo de al menos tres ganglios para disminuir la tasa de falsos negativos. [14,19,25] La duda surge en estos casos ya que al tratarse de una paciente con baja carga tumoral axilar que ha experimentado una respuesta completa y no se ha realizado una LAA, no queda claro si se debe completar el tratamiento local con radioterapia o no. En el estudio NSABP-B51 se aleatorizan pacientes ypN0 tras TSP a recibir radioterapia o cirugía axilar vs observación. Sin embargo, ante la espera de los resultados la corriente actual recomienda en estas pacientes irradiar como mínimo los niveles I y II axilares y valorar la inclusión del resto de niveles. [25]

También existen dudas sobre si es necesaria la LAA en las pacientes con baja carga tumoral tras el TSP, o si podemos aplicar los mismos criterios que en el caso de la cirugía primaria y sustituir la LAA por la irradiación. También está en marcha el estudio ALLIANCE A011202 donde se aleatorizan pacientes ypN+ a recibir radioterapia vs LAA [19,26,27]

En resumen, las guías indican que debemos ser muy conservadores y realizar un tratamiento local sobre todas las áreas ganglionares en todos los casos de afectación ganglionar, priorizando la cirugía en los casos de afectación ganglionar previa al TSP. Sin embargo, **las corrientes actuales son más restrictivas y nos dicen que en aquellos casos de mejor pronóstico como son los ypN0 podemos omitir la irradiación de los niveles III y IV y en aquellos casos de ypN+ con poca carga axilar (2 ganglios o menos de 15000 copias) podemos sustituir la LAA por irradiación de todos los niveles ganglionares.**

IRRADIACIÓN PARCIAL DE LA MAMA (IPM)

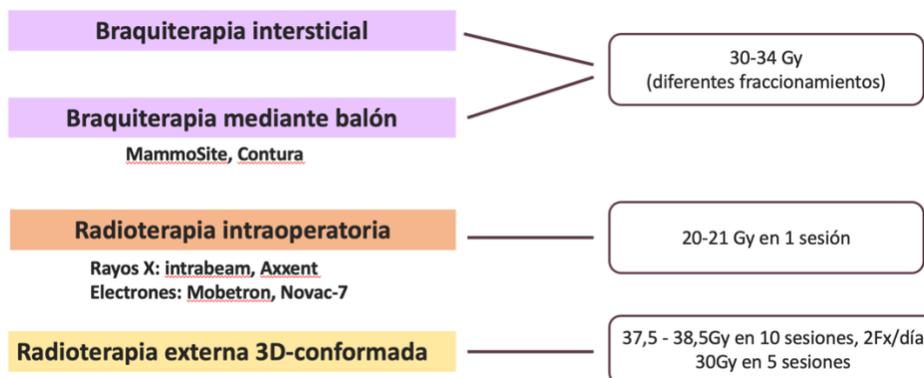
Consiste en administrar una dosis/fracción elevada de radiación al lecho tumoral durante un período corto de tiempo después de la cirugía conservadora sin comprometer los resultados ni aumentar los efectos secundarios. Como base fisiopatológica debemos recordar que más del 80% de las recidivas locales ocurren en la zona del lecho tumoral. La IPM se propone como una forma localizada de radiación con el objetivo acortar el tiempo de tratamiento, mejorar el resultado estético preservando el tejido mamario sano, manteniendo los resultados tanto de supervivencia como de control local.^[28] La IPM aporta beneficios en cuando a reducción de 25% del riesgo de mortalidad, menor cardiotoxicidad y mayor beneficio en coste-efectividad en comparación con irradiación de todo el volumen mamario.

Los resultados satisfactorios a largo plazo con las técnicas de IPM van directamente relacionados con la correcta selección de pacientes a día de hoy nos basamos en los criterios de selección de las guías de ASTRO para IPM actualizados en 2019.^[29]

Criterios de selección para IPM

- ❖ **CDI:** pacientes ≥ 50 años, márgenes negativos ≥ 2 mm, tumores unifocales < 3 cm, tumores mixtos con componente intraductal $< 25\%$, grado histológico I-II, ausencia de microcalcificaciones difusas e invasión linfovascular, pN0 o BSGC negativa y receptores hormonales positivos. ^[29]
- ❖ **CDIS:** pacientes ≥ 50 años, márgenes negativos ≥ 3 mm, tumores unifocales < 2.5 cm, grado histológico I-II, ausencia de microcalcificaciones difusas e invasión linfovascular, pN0 o BSGC negativa y receptores hormonales positivos. ^[29]

Técnicas de IPM



Braquiterapia intersticial: técnica con mayor seguimiento que permite adaptar la dosis de radiación en función de los cambios de tamaño y forma de la cavidad quirúrgica tras tumorectomía. Precisa entramiento y experiencia, dificultad de realización en tumores superficiales o mamas pequeñas.

Braquiterapia mediante balón (Mammosite, Contura): es una técnica fácilmente reproducible, requiere experiencia del equipo, tiene limitaciones en cavidad quirúrgica irregular o mamas pequeñas.

Varios estudios analizan la no inferioridad de la braquiterapia en comparación con la irradiación del volumen mamario. Los más destacables son los del grupo GEC-ESTRO que analizan la no inferioridad en relación a recidiva local ipsilateral, tolerancia de las pacientes en cuestionarios de calidad de vida a 5 años y toxicidad tardía. Demostrando resultados a favor de la braquiterapia y concluyendo que es una técnica no inferior en los tres aspectos antes mencionados. [30,31,32]

Otro estudio a destacar a favor de la IPM con braquiterapia es el estudio Budapest que en 2020 publica resultados a 20 años donde demuestra que la IPM con braquiterapia y radioterapia externa proporciona resultados comparables en recurrencia local y resultado cosmético comparables a irradiación de todo el volumen mamario. [33]

IPM con radioterapia externa (3D-conformada, IMRT/VMAT): técnica no invasiva disponible en todos los centros de oncología radioterápica con menos requerimientos técnicos con la cual podemos obtener resultados más homogéneos entre diferentes oncólogos radioterápicos.

Los estudios RAPID y UK IMPORT LOW comparan la IPM con radioterapia externa 3D-conformada con relación a la irradiación del volumen mamario con o sin sobreimpresión en el lecho tumoral. En ambos estudios se demuestra la no inferioridad en términos de control local. [34,35] En el estudio RAPID se describe un mayor número de casos de toxicidad aguda que podría estar relacionado con realizar doble sesión diaria de tratamiento en el grupo IPM. Por el contrario, en el estudio UK IMPORT LOW la toxicidad aguda y crónica fue similar a la que aparece en los casos de irradiación de todo el volumen mamario. El estudio FLORENCE compara la IPM con radioterapia externa-IMRT obteniendo mismo control local en relación a irradiación del volumen mamario, pero describe menor toxicidad cutánea aguda y crónica. [36]

IPM con radioterapia intraoperatoria (RIO): las técnicas de RIO permiten dar altas dosis de radiación en una única sesión durante el acto quirúrgico con máxima precisión, protección de tejidos adyacentes y menos efectos secundarios al irradiar menos volumen. La RIO se puede administrar mediante un acelerador de electrones (Mobetrom y Novac-7) o acelerador de fotones de baja energía 50kv (Intrabeam y Accent). [37]

Los primeros resultados publicados con RIO con electrones fue en el estudio ELIOT donde describían mayor número de recaída local en el grupo RIO pero en este estudio no se hizo una correcta selección de pacientes. [38] En 2023 se publicaron resultados a largo plazo de un estudio Match-Pair en Trento-Italia sobre la cohorte de RIO con electrones donde se seleccionan pacientes elegibles según criterios de la ASTRO 2019 y en este grupo se evidencian tasas de recidiva local menores que son equiparables a las que se obtienen con irradiación de todo el volumen mamario. [39] Las publicaciones TARGIT-A, TARGIT-A (riesgo adaptado), TARGIT-IORT demuestran la no inferioridad en pacientes correctamente seleccionadas de la RIO con fotones en relación a irradiación de todo el volumen mamario y además queda demostrado que existe mayor beneficio en resultado cosmético en las pacientes del grupo RIO. [40,41,42]

En conclusión, la IPM es una técnica no inferior en cuanto a control local, toxicidad aguda/crónica y resultado cosmético siempre y cuando exista una correcta selección de pacientes. [43] Es difícil comparar si una técnica es mejor que otra ya que al intentar comparar las técnicas de IPM se obtiene una muestra heterogénea, pero si comparamos resultados vemos como de manera individual los resultados son equiparables a las pacientes que se someten a irradiación de todo el volumen mamario lo que nos lleva a pensar que más que comparar técnicas debemos comparar los resultados. [44,45]

ESQUEMAS DE FRACCIONAMIENTO Y DOSIS

Fraccionamiento clásico: consiste en la administración de 45-50Gy en fracciones de 1.8-2Gy/fracción. Con el esquema de fraccionamiento clásico se han conseguido excelentes resultados tanto de supervivencia, control local y resultado estético. Sin embargo, este esquema no debería ser utilizado ya que los esquemas hipofraccionados han demostrado ser no inferiores obteniendo los mismos resultados con una menor utilización de recursos. [46]

Hipofraccionamiento diario: consiste en la administración de 40.5Gy en fracciones de 2.7Gy/fracción. La seguridad y la eficacia de estos esquemas han sido valorados por ensayos clínicos aleatorizados prospectivos los cuales han demostrado mejoría en la calidad de vida de las pacientes, control locorregional y coste-efectividad. Actualmente el esquema de hipofraccionamiento diario es el esquema estándar para irradiación del volumen mamario, pared torácica y regiones ganglionares con la posibilidad de sobreimpresión del lecho tumoral concomitante. [27,28]

Los estudios ingleses START A-B y el estudio canadiense de Whelan et al comparan pacientes aleatorizadas a esquema de fraccionamiento clásico con el esquema de hipofraccionamiento diario demostrando la no inferioridad en ambos esquemas, no se observaron diferencias en tasa de recaída local, OS y PFS. [46]

Hipofraccionamiento extremo: consiste en la administración de 26Gy en fracciones de 5.2/Gy por 5 sesiones, desde hace unos años este esquema ha tomado protagonismo con resultados excelentes y demostrando ser no inferior a los esquemas anteriores, permite realizar irradiación del volumen mamario más sobreimpresión del lecho tumoral de forma concomitante. Existen estudios en marcha para comprobar su tolerancia en la irradiación ganglionar.

Los estudios UK-FAST y Fast-Foward comparan el hipofraccionamiento diario con el esquema ultrafraccionado de 5 sesiones, demostrando ser no inferior con los mismos resultados. [47]

Recientemente en diciembre del 2022 se actualizaron las guías europeas para radioterapia en el cáncer de mama donde el esquema de ultrafraccionado de 5 sesiones a día de hoy puede ser considerado como estándar en los casos de indicación de irradiación de volumen mamario o pared torácica. En estas guías se recomienda que si existe indicación de irradiación de áreas ganglionares axilares en caso de realizarse en 5 días solo está indicado dentro de ensayos clínicos prospectivos no como estándar. [48]

Sobreimpresión del lecho tumoral según fraccionamiento: La estandarización de la modulación de intensidad ha favorecido que la sobreimpresión del lecho tumoral pueda realizarse de forma concomitante, los esquemas más habituales se reflejan en la siguiente tabla. [46,47,48]

Fraccionamiento clásico	Boost concomitante 2.3-2.5Gy/fracción (DT 55,2-60Gy)
Hipofraccionamiento diario	Boost concomitante 3-3.3Gy/fracción (DT 45-49,5Gy)
Hipofraccionamiento semanal	Boost 10Gy a 5Gy/semana si márgenes positivos
Hipofraccionamiento extremo	Boost concomitante 5.8-6Gy/fracción (DT 28-30Gy)
Radioterapia intraoperatoria	20Gy en la superficie del aplicador a 1cm de distancia de la piel.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. World Health Organization (WHO) 2020 – Breast cancer.
2. SEGO – Oncoguía cancer de ginecológico y mamario 2017.
3. AACR BI-RADS® Atlas - Breast Imaging Reporting and Data System 2013
4. Shah C, Al-Hilli Z, Vicini F. Advances in breast cancer radiotherapy: Implications for current and future practice. *JCO Oncol Pract* [Internet]. 2021;17(12):697–706. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1200/OP.21.00635>
5. Veronesi P, Colleoni M. Breast cancer management 2020-2022
6. Housri N, Haffty BG. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *Breast Dis Year B Q* [Internet]. 2012;23(3):266–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.breastdis.2012.06.011>
7. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, Jager J, et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2015;16(1):47–56. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71156-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71156-8)
8. Smith BD, Bellon JR, Blitzblau R, Freedman G, Haffty B, Hahn C, et al. Radiation therapy for the whole breast: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol* [Internet]. 2018;8(3):145–52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.prro.2018.01.012>.
9. Chua B et al. Radiation doses and fractionation schedules in non-low-risk ductal carcinoma in situ in the breast (BIG 3–07/TROG 07.01): a randomised, factorial, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet oncol* 2022.
10. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2010;11(10):927–33. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(10\)70207-2](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(10)70207-2)
11. Loibl S, Poortmans P, Morrow M, Denkert C, Curigliano G. Breast cancer. *Lancet* [Internet]. 2021;397(10286):1750–69. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32381-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32381-3)
12. Galimberti V, Cole BF, Viale G, Veronesi P, Vicini E, Intra M, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with breast cancer and sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): 10-year follow-up of a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2018;19(10):1385–93. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30380-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30380-2)
13. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, et al. Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: The ACOSOG Z0011 (alliance) randomized clinical trial. *JAMA* [Internet]. 2017;318(10):918. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2017.11470>
14. Jagsi R, Chadha M, Moni J, Ballman K, Laurie F, Buchholz TA, et al. Radiation field design in the ACOSOG Z0011 (Alliance) Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2014;32(32):3600–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2014.56.5838>
15. Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, Nabid A, et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;373(4):307–16. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1415340>
16. Overgaard M, Nielsen et al. Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials.
17. Poortmans PM, Weltens C, Fortpied C, Kirkove C, Peignaux-Casasnovas K, Budach V, et al. Internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain irradiation in stage I-III breast cancer (EORTC 22922/10925): 15-year results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2020;21(12):1602–10. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30472-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30472-1)
18. Bayo E, Herruzo I, Arenas M, Algara M. Consensus on the regional lymph nodes irradiation in breast cancer. *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2013;15(10):766–73. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12094-013-1027-z>
19. Yan M, Abdi MA, Falkson C. Axillary management in breast cancer patients: A comprehensive review of the key trials. *Clin Breast Cancer* [Internet]. 2018;18(6):e1251–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clbc.2018.08.002>
20. Thorsen L, Overgaard J et al. Internal Mammary Node Irradiation in Patients With Node Positive Early Breast Cancer: Fifteen-Year Results From the Danish Breast Cancer Group Internal Mammary Node Study *JCO* 2022.

21. Sanne A.L Bartels MD, Donker M et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer 10-Year results of the randomized controlled EORTC 10981-22023 AMAROS: a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2022.
22. Sávolt Á, Péley G, Polgár C, Udvarhelyi N, Rubovszky G, Kovács E, et al. Eight-year follow up result of the OTOASOR trial: The Optimal Treatment Of the Axilla - Surgery Or Radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: A randomized, single centre, phase III, non-inferiority trial. *Eur J Surg Oncol [Internet]*. 2017;43(4):672–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2016.12.011>.
23. Senkus E, Cardoso MJ, Kaidar-Person O, Łacko A, Meattini I, Poortmans P. De-escalation of axillary irradiation for early breast cancer - Has the time come? *Cancer Treat Rev [Internet]*. 2021;101(102297):102297. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2021.102297>
24. Algara M, Rodríguez E et al. OPTimizing Irradiation through Molecular Assessment of Lymph node (OPTIMAL): a randomized open label trial. *Radiat Oncol* 2022.
25. Fayanju OM, Ren Y, Suneja G, Thomas SM, Greenup RA, Plichta JK, et al. Nodal response to neoadjuvant chemotherapy predicts receipt of radiation therapy after breast cancer diagnosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys [Internet]*. 2020;106(2):377–89. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.10.039>
26. Marino L, Lancellotta V, Franco P, Meattini I, Meduri B, Bernini M, et al. Loco-regional adjuvant radiation therapy in breast cancer patients with positive axillary lymph-nodes at diagnosis (CN2) undergoing preoperative chemotherapy and with complete pathological lymph-nodes response. Development of GRADE (Grades of recommendation, assessment, Development and Evaluation) recommendation by the Italian Association of radiation therapy and Clinical Oncology (AIRO). *Breast [Internet]*. 2021;55:119–27. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2020.12.012>
27. Piñero-Madrona A, Ruiz-Merino G, Bernet L, Miguel-Martínez B, Vicente-García F, Viguri-Díaz MA, et al. Tumoral load quantification of positive sentinel lymph nodes in breast cancer to predict more than two involved nodes. *Breast [Internet]*. 2014;23(6):859–64. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2014>.
28. Correa C, E-Harris E et al. Accelerated Partial Breast Irradiation: Executive Summary for the Update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement, doi: 10.1016/j.prro.2016.09.007.
29. Updated ASTRO Guidelines on Accelerated Partial Breast Irradiation (APBI): to whom can we offer APBI outside a clinical trial? Dr Anna M Kirby FRCR, Royal Marsden NHS Foundation Trust and Institute of Cancer Research, Sutton, UK.
30. Strnad V, J-Ott O et al. 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial 2016.
31. Schäfer R, Strnad V et al. Quality-of-life results for accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation in early breast cancer after breast-conserving surgery (GEC-ESTRO): 5-year results of a randomised, phase 3 trial, *Lancet Oncol* 2018.
32. Polgár C, J-Ott O et al. Late side-effects and cosmetic results of accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: 5-year results of a randomised, controlled, phase 3 trial, *Lancet Oncol* 2017.
33. Polgár C et al. Breast-Conserving Surgery followed by Partial or Whole Breast Irradiation: Twenty- Year Results of a Phase III Clinical Study 2020.
34. Whelan T et al. External beam accelerated partial breast irradiation versus whole breast irradiation after breast conserving surgery in women with ductal carcinoma in situ and node-negative breast cancer (RAPID): a randomised controlled trial 2019.
35. Coles C, Griffin L et al. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial 2017.
36. Meattini I et al. Accelerated Partial-Breast Irradiation Compared With Whole-Breast Irradiation for Early Breast Cancer: Long-Term Results of the Randomized Phase III APBI-IMRT-Florence Trial, *JCO* 2020.
37. Reza B et al. Breast intraoperative radiotherapy: a review of available modalities, dedicated machines and treatment procedure 2018.
38. Orecchia R, Veronesi U et al. Intraoperative irradiation for early breast cancer (ELIOT): long-term recurrence and survival outcomes from a single-centre, randomised, phase 3 equivalence trial. *Lancet* 2021.
39. De Rose F et al. Whole breast irradiation (WBI) vs. Intraoperative Electron Radiotherapy (IOERT) for Breast Conserving Therapy: A large mature single institution matched-pair evaluation of true local relapse, progression free survival and overall survival", 2023.
40. Vaidya J et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010.
41. Vaidya J et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial, 2014
42. Vaidya J, Bulsara M et al. Long term survival and local control outcomes from single dose targeted intraoperative radiotherapy during lumpectomy (TARGIT-IORT) for early breast cancer: TARGIT-A randomised clinical trial, 2020.
43. Goldberg M, MD et al. A Meta-Analysis of Trials of Partial Breast Irradiation 2022
44. Kaidar-Person O et al. Apples and oranges: comparing partial breast irradiation techniques 2020.
45. Solmaz H et al. Comparison of IORT (Radical and Boost Dose) and EBRT in Terms of Disease-Free Survival and Overall Survival according to Demographic, Pathologic, and Biological Factors in Patients with Breast Cancer 2021.
46. START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EGA, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol [Internet]*. 2008;9(4):331–41. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70077-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70077-9)

47. Murray BA, Haviland J et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial, *Lancet Oncol* 2020.
48. Meattini I, Becherini C et al. European Society for Radiotherapy and Oncology Advisory Committee in Radiation Oncology Practice consensus recommendations on patient selection and dose and fractionation for external beam radiotherapy in early breast cancer, *Lancet oncol* 2022.