

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



**“EVALUACIÓN DOSIMÉTRICA, DE NUEVAS TECNOLOGÍAS DE
RADIOTERAPIA EXTERNA EN IRRADIACIÓN ADYUVANTE EN CIRUGIA
CONSERVADORA, Y MASTECTOMÍA TOTAL EN PACIENTES CON CÁNCER
DE MAMA IZQUIERDA: EXPERIENCIA INSTITUCIONAL EN CIUDAD DE
MÉXICO.”**

**TESIS
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN
RADIO-ONCOLOGÍA**

PRESENTA:

M.C. TOMÁS FAUSTINO GONZÁLEZ ESPINOSA

DIRECTORES DE TESIS

**M.C. Esp. en R. CRISTINA RODRÍGUEZ ACOSTA
DRA. LILIA PATRICIA BUSTAMANTE MONTES
DR. ALBERTO ERNESTO HARDY PÉREZ**

REVISORES:

**M.C. Esp. en R. ALEJANDRO ANTONIO SÁNCHEZ MEZA
M.C. Esp. en R. PALEMÓN GUTIÉRREZ BALDERAS
E. en O.P. JANET JAIMES GARCÍA**

TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO, 2020

**“EVALUACIÓN DOSIMÉTRICA, DE NUEVAS TECNOLOGÍAS DE
RADIOTERAPIA EXTERNA EN IRRADIACIÓN ADYUVANTE EN CIRUGIA
CONSERVADORA, Y MASTECTOMÍA TOTAL EN PACIENTES CON CÁNCER
DE MAMA IZQUIERDA: EXPERIENCIA INSTITUCIONAL EN CIUDAD DE
MÉXICO.”**

ÍNDICE

Índice.....	03
Resumen	04
Abstract	05
Introducción.....	06
Marco Teórico	07
Planteamiento del Problema.....	44
Pregunta de Investigación.....	45
Justificación.....	46
Hipótesis.....	48
Objetivos.....	49
Metodología.....	52
Criterios de Inclusión y Exclusión.....	53
Operacionalización de Variables.....	54
Instrumento de investigación.....	62
Límite de tiempo y espacio.....	62
Cronograma de actividades.....	63
Diseño de Análisis.....	64
Implicaciones éticas.....	64
Organización.....	64
Presupuesto y financiamiento.....	65
Protocolo de simulación y planificación de tratamiento de radioterapia.....	65
Limitantes del estudio.....	66
Resultados	67
Discusión.....	73
Conclusiones.....	81
Anexo.....	83
Tablas y gráficas de análisis.....	86
Bibliografía.....	103

RESUMEN

“EVALUACIÓN DOSIMÉTRICA, DE NUEVAS TECNOLOGÍAS DE RADIOTERAPIA EXTERNA EN IRRADIACIÓN ADYUVANTE EN CIRUGÍA CONSERVADORA, Y MASTECTOMÍA TOTAL EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA IZQUIERDA: EXPERIENCIA INSTITUCIONAL EN CIUDAD DE MÉXICO.”

González Espinosa Tomás Faustino*, Rodríguez Acosta Cristina, Bustamante Montes Lilia Patricia*. Hardy Pérez Alberto Ernesto*.

FACULTAD DE MEDICINA UAEM*

Introducción: Primordial la investigación de nuevas tecnologías en radioterapia para otorgar tratamientos efectivos, con excelentes tasas de control tumoral y minimizar las dosis a órganos de riesgo, para una mejor preservación de la función y una mejor calidad de vida, en pacientes con cáncer de mama. **Objetivo:** Evaluar y comparar, índice de homogeneidad, índice de conformidad, parámetros dosimétricos de volúmenes y órganos de riesgo, obtenidos del TPS (sistema de planeación de tratamiento), en pacientes con cáncer de mama izquierda, tratadas con nuevas tecnologías de radioterapia externa, (VMAT®, IMRT, 3DCRT) a mama o parrilla costal, más irradiación ganglionar regional; posterior a cirugía conservadora o mastectomía radical modificada, atendidas en el Centro Médico ABC en el periodo de 2016-2018. **Pacientes y Métodos:** se realizó un estudio retrospectivo, transversal, descriptivo, comparativo, y de tres grupos, donde se evaluó y comparó, índice de homogeneidad, índice de conformidad, parámetros dosimétricos de volúmenes y órganos de riesgo, de 25 pacientes, en total 75 planes de tratamiento, obtenidos del TPS (sistema de planeación de tratamiento), en pacientes con cáncer de mama izquierda, tratadas con nuevas tecnologías de radioterapia externa, (VMAT®, IMRT, 3DCRT) a mama o parrilla costal, más irradiación ganglionar regional; posterior a cirugía conservadora o mastectomía radical modificada, atendidas en el Centro Médico ABC en el periodo de 2016-2018. La información obtenida fue analizada frecuencias y porcentajes, las comparaciones de los parámetros dosimétricos entre medidas de los diferentes planes de tratamiento, se realizaron con estadística inferencial, de diferencia de medias de grupos con análisis de varianza (ANOVA). **Resultados:** Los planes de tratamiento con las tres técnicas alcanzaron adecuada homogeneidad de dosis y conformidad, adecuada cobertura del PTV y áreas de puntos calientes, El índice de homogeneidad se mejoró en los planes de IMRT, comparado con los de VMAT®, con valores más cercanos a la unidad y ambos fueron mejores que los planes de la técnica 3D. IMRT redujo la dosis media a corazón, comparado con la técnica VMAT®, Se observó mejoría dosimétrica en la evaluación del V20 y dosis media, en pulmón ipsilateral, en la técnica de VMAT®, comparado con IMRT. **Conclusiones:** Los planes de tratamiento con las tres técnicas alcanzaron adecuada homogeneidad de dosis y conformidad, adecuada cobertura del PTV. **Palabras Clave:** Radioterapia, VMAT®, IMRT, 3D, cáncer de mama izquierda, dosimetría, órganos de riesgo, índice de homogeneidad, índice de conformidad.

ABSTRACT

"DOSIMETRIC EVALUATION, OF NEW TECHNOLOGIES OF EXTERNAL RADIOTHERAPY IN ADJUTIVE IRRADIATION IN CONSERVATIVE SURGERY, AND TOTAL MASTECTOMY IN PATIENTS WITH LEFT BREAST CANCER: INSTITUTIONAL EXPERIENCE IN MEXICO CITY."

González-Espinosa Tomás Faustino*, Rodríguez Acosta Cristina, Bustamante Montes Lilia Patricia*. Hardy Pérez Alberto Ernesto*.

* DIRECTORS, ** FACULTY OF UAEM MEDICINE.

Introduction: The investigation of new technologies in radiotherapy is essential to effective treatments, with excellent rates of tumor control and minimize doses at organ at risk, for a better preservation of function and a better quality of life, in patients with breast cancer. **Objective:** evaluate and compare, homogeneity index, conformity index, dosimetric parameters of volumes and organs at risk, obtained from the TPS (treatment planning system), in patients with left breast cancer, treated with new external radiotherapy technologies, (VMAT®, IMRT, 3DCRT) to breast or chest wall, plus regional nodal irradiation; after conservative surgery or modified radical mastectomy, treated at the ABC Medical Center in the 2016-2018 period.

Patients and Methods: retrospective, cross-sectional, descriptive, comparative, and three-group study was conducted, where it was evaluated and compared, homogeneity index, conformity index, dosimetric parameters of volume and risk organs, of 25 patients, total 75 treatment plans, the information was analyzed frequencies and percentages, comparisons of the dosimetric parameters between measures of the different treatment plans, were performed with inferential statistics, of difference of group means with analysis of variance Kruskal-Wallis (ANOVA)

Results: The treatment plans with the three techniques achieved adequate dose homogeneity and conformity, adequate coverage of the PTV and hot spot areas. The homogeneity index was improved in the IMRT plans, compared with those of VMAT®, with more values close to the unit and both were better than the 3D technique plans. IMRT reduced the mean heart dose, compared with the VMAT® technique. Dosimetric improvement was observed in the evaluation of V20 and medium dose, in ipsilateral lung, in the VMAT® technique, compared with IMRT.

Conclusions: The treatment plans with the three techniques achieved adequate dose homogeneity and compliance, adequate PTV coverage. **Keywords:** Radiation therapy, VMAT®, IMRT, 3D, breast cancer, dosimetry to risk organs, homogeneity index, conformity index, dosimetry in organs at risk.

Keywords: Radiation therapy, VMAT®, IMRT, 3D, left breast cancer, dosimetry, organs at risk, homogeneity index, conformity index.

INTRODUCCIÓN

Gracias a la implementación de la mastografía y tratamiento multidisciplinario en cáncer de mama, se ha logrado una supervivencia global promedio de 83.1 %, por lo que el cáncer de mama se ha convertido en una enfermedad crónica. Es primordial la investigación de nuevas tecnologías en radioterapia para otorgar tratamientos más efectivos, con adecuada cobertura de los volúmenes a tratar, con excelentes tasas de control tumoral y minimizar las dosis a órganos de riesgo, para una mejor preservación de la función y una mejor calidad de vida, en pacientes con cáncer de mama.

I. MARCO TEÓRICO

a. Definición de Cáncer

El Cáncer es un grupo de enfermedades muy heterogéneas caracterizadas por una transformación de células benignas a malignas, con crecimiento celular descontrolado, condicionado por alteraciones en oncogenes, genes supresores de tumores y genes microRNA; esto provoca múltiples cambios en la expresión de genética y un balance anormal entre la proliferación y muerte celular, hasta formar una masa de células con capacidad de invadir los tejidos circundantes y otros sitios distantes. Un cambio genético único raramente es suficiente para desarrollar un tumor maligno. ^{1,2}

El desarrollo de tumores se caracteriza por seis propiedades biológicas distintivas de múltiples pasos como son: ³

- Señalización sostenida de proliferación
- Evasión a la muerte celular
- Angiogénesis
- Capacidad de invasión y metástasis
- Inmortalidad
- Evasión de supresores de crecimiento

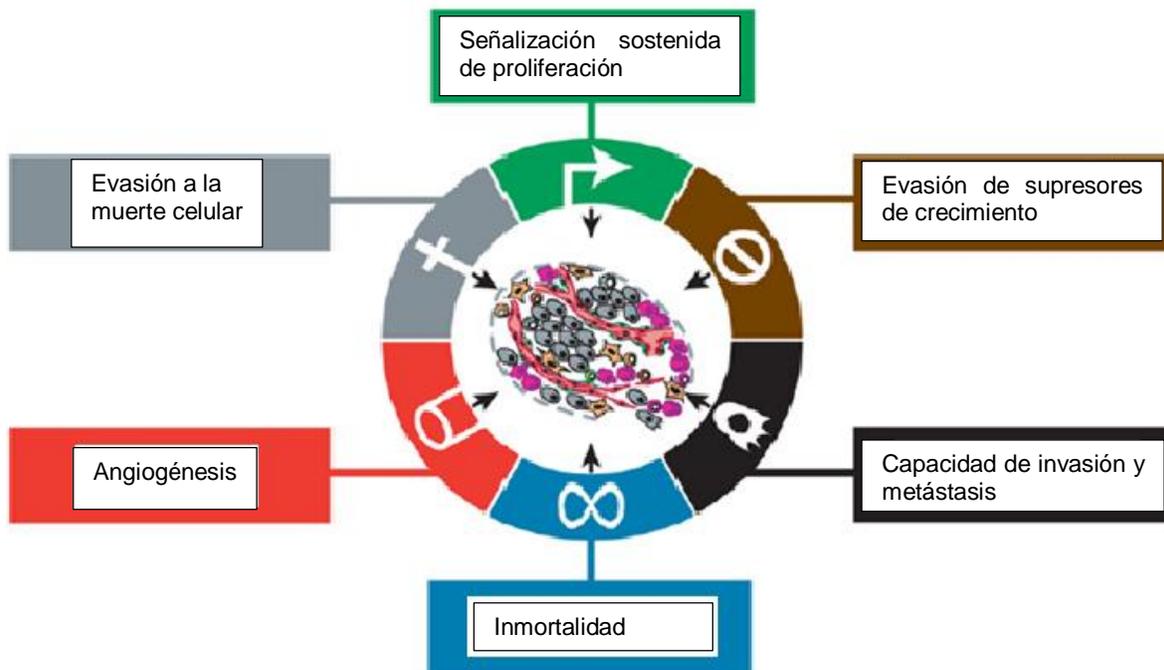


Figura 1 Tomado de Hanahan D, Weinberg RA Hallmarks of Cancer: The Next Generation. Cell 144, March 4, 2011 Elsevier Inc.

b. Epidemiología del cáncer de mama a nivel mundial

A nivel mundial, habrá unos 2.1 millones de casos de cáncer de mama de reciente diagnóstico en 2018, que representan casi 1 de cada 4 casos de cáncer entre mujeres. Esta enfermedad es el cáncer más frecuentemente diagnosticado, en la gran mayoría de los países (154 de 185), y también la causa principal de muerte por cáncer en más de 100 países; (as principales excepciones son Australia/Nueva Zelanda, Europa del norte, Norte América; donde esta precedido por cáncer de pulmón; y muchos países en África subsahariana, debido a las elevadas tasas de cáncer cérvico-uterino. Las tasas de incidencia de cáncer de mama son más altas en Australia / Nueva Zelanda, el norte de Europa, Europa occidental (Bélgica con las tasas mundiales más altas), los Países Bajos y Francia, el sur de Europa (Italia), y América del Norte.⁴

El cáncer de mama es el cáncer diagnosticado con mayor frecuencia en todo el mundo y es la principal causa de muerte relacionada con el cáncer en mujeres.⁵ La Sociedad Americana del cáncer estimó que 249,260 estadounidenses serían diagnosticadas con cáncer de mama invasor y 40,890 morirán de la enfermedad en los Estados Unidos en 2016.⁶ Históricamente, las mujeres blancas han tenido las tasas más altas de incidencia de cáncer de mama entre las mujeres de 40 años o más.⁷ Desde 1991, la mortalidad por cáncer de mama ha disminuido, lo que sugiere un beneficio de la combinación de detección temprana y un tratamiento más eficaz.^{8,9,10}

c. Epidemiología del cáncer de mama en México

El cáncer de mama, es el más prevalente en México y es la causa principal de muerte oncológica entre las mujeres mayores de 25 años; su incidencia ha aumentado constantemente durante las últimas décadas, la mayoría de las pacientes se diagnostica en etapas localmente avanzadas, lo que aumenta el costo del tratamiento y de la mortalidad. En 2014, se diagnosticaron alrededor de 20,500 nuevos casos de cáncer de mama en México. Entre ellos, 15,826 pacientes (77.2 %) fueron tratados en instituciones de salud pública. De estos pacientes, 38.7 % fueron diagnosticados en estadios iniciales, 51 % en estadios localmente avanzados y 9.6 % en estadios avanzados. Sólo el 22 % fue diagnosticado durante la mamografía de escrutinio.¹¹

Tabla 1. Los factores de riesgo para el desarrollo del cáncer de mama se resumen a continuación. ^{12,13}

Biológicos	Iatrógenos o ambientales	Factores relacionados con antecedentes reproductivos	Factores relacionados con el estilo de vida
Género femenino	Exposición a radiación ionizante (tórax)	Nuligesta	Alimentación rica en carbohidratos y baja en fibra
Envejecimiento (a mayor edad más riesgo)		Primer embarazo a término después de los 30 años de edad	Dieta rica en grasas tanto animales como ácidos grasos trans
Antecedente familiar o personal de cáncer de mama		Terapia de remplazo hormonal en peri menopausia o posmenopausia por más de 5 años	Obesidad
Antecedente personal de hiperplasia ductal atípica, Carcinoma lobulillar in situ (CLIS)			Sedentarismo
Menarca antes de los 12 años			Consumo de alcohol mayor de 15 g/día
Menopausia después de los 52 años			Tabaquismo
Portador de mutación de genes BRCA1 o BRCA2.			

d. Anatomía de la mama

La glándula mamaria se encuentra localizada en la pared anterior del tórax; adyacente a la fascia superficial; sus límites son la línea para-esternal, línea axilar media. La base se extiende del segundo arco intercostal, al sexto o séptimo arco costal, dos tercios de la base de la mama se localiza en relación al músculo pectoral mayor, el resto adyacente al músculo serrato anterior, y una pequeña porción sobre el músculo oblicuo externo. Su forma es cónica o hemisférica, con un diámetro de 10-12 centímetros, espesor de 5-7 centímetros, y peso de 125 a 225 gramos. La glándula mamaria contiene de 15-20 lóbulos, y se dividen en acinos glandulares, contienen un conducto excretor o galactóforo, el cual drena a cada lóbulo, de 2 milímetros de diámetro, y desembocan en la ampolla o seno galactóforo. En el 95% de las mujeres presenta una prolongación del cuadrante superior externo y lateral hacia la axila, llamada cola de Spence. El Pezón de localización central, de 1 cm de diámetro, con 15-20 polos galactóforos, cuentan con terminación nerviosas sensoriales y corpúsculos de Meissner. La areola mide de 15-60 mm de diámetro, contiene glándulas sebáceas, glándulas sudoríparas, tubérculos de Morgagni. La axila es de forma piramidal con un ápice, una base y cuatro paredes.⁸⁹

Fascia profunda

Envuelve el músculo pectoral mayor y la fascia clavipectoral envuelve el pectoral menor y parte del músculo subclavio. La fascia axilar subyace por el espacio piramidal axilar, como una extensión de la fascia del pectoral mayor, y se continúa como la fascia del dorsal ancho. Los vasos y nervios atraviesan esta fascia tubular, la vaina axilar.

La fascia clavipectoral consta de cinco partes:

- Porción fija a la clavícula y la envoltura del músculo subclavio.
- La porción entre los músculos subclavios y pectoral menor (membrana costocoracoidea).
- La banda lateral entre la primer costilla y el proceso coracoideo, (ligamento costocoracoides).
- La envoltura del pectoral menor.
- El ligamento suspensorio de la axila fijo a la fascia axilar.

El ligamento suspensorio de Cooper, forma una fuerte red de tejido conectivo, de fibras que atraviesan los lóbulos del parénquima, y conectan la dermis de la piel con las fascias superficial y profunda.⁸⁹

Irrigación Arterial

La irrigación proviene de tres fuentes principales:

Arteria torácica interna, es una rama de la subclavia, corre paralela al borde lateral del esternón, detrás de los músculos intercostales internos.

En la región Interna las ramas perforantes de la mamaria interna en los 6 primeros espacios intercostales.

Ramas de la arteria axilar

Cuatro ramas de la arteria axilar pueden irrigar la mama.

- Torácica lateral
- Tóraco-acromial
- Torácica superior

Ramas laterales de las intercostales posteriores (3,4,5,) y arterias subescapular y tóraco-dorsal.

Drenaje venoso

- Ramas perforantes de la vena torácica interna
- tributarias de la vena axilar
- ramas perforante de las venas intercostales posteriores
- las venas axilares, torácicas internas y la tercera a quinta intercostal drenan la glándula mamaria.
- Inervación:

Nervios cutáneos

- Rama supraclavicular del plexo cervical superficial
- Rama perforante anterior y rama perforante lateral de 2° - 6° nervio intercostal.

Drenaje Linfático

Grupo I (1.7 ganglios)

Ganglios mamarios externos: a lo largo del borde lateral del pectoral menor, profundo al pectoral mayor, a lo largo del borde medial de la axila, siguiendo el trayecto de la arteria torácica (2-6 costillas).

Grupo II Ganglios escapulares (5.8 ganglios)

En el trayecto de los vasos subescapulares y sus ramas tóraco-dorsales.

Grupo III Ganglios centrales (12.1 ganglios)

Grupo más grande, mejor palpables en axila, se localizan en la grasa axilar.

Grupo IV Ganglios interpectores (Rotter) (1.4 ganglios)

Localizados entre el músculo pectoral mayor y menor, son el grupo más pequeño de los nódulos axilares.

Grupo V Ganglios de la vena axilar (10.7 ganglios)

Segundo grupo más grande de la axila, localizados en la superficie lateral de la vena axilar.

Grupo VI ganglios subclaviculares (3.5 ganglios)

Localizados en la superficie ventral y caudal de la parte medial de la vena axilar, visibles si es retirado el músculo pectoral menor.

Cadena mamaria interna (8.5 ganglios linfáticos)

Ganglios alrededor de cuatro o cinco en cada lado, son pequeños y se localizan en la grasa, drenan su contenido en el conducto torácico o el conducto linfático derecho.⁸⁹

Tabla 2. Etapificación de cáncer de mama ¹⁴

TX No se puede evaluar el tumor primario.

T0 No existe prueba de tumor primario

Tis (DCIS) Carcinoma Ductal *in situ*

Tis (Paget) Enfermedad de Paget del pezón que NO está relacionada con el carcinoma invasor o carcinoma *in situ* (CDIS) en el parénquima mamario subyacente.

T1 Tumor ≤ 20 mm en su mayor dimensión

T1mi Tumor ≤ 1 mm en su mayor dimensión

T1a Tumor > 1 mm pero ≤ 5 mm en su mayor dimensión

T1b Tumor > 5 mm pero ≤ 10 mm en su mayor dimensión

T1c Tumor > 10 mm pero ≤ 20 mm en su mayor dimensión

T2 Tumor > 20 mm pero ≤ 50 mm en su mayor dimensión

T3 Tumor > 50 mm en su mayor dimensión

T4 Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica y / o a la piel (ulceración o nódulos cutáneos); La invasión de la dermis sola no califica como T4

T4a Extensión a la pared torácica; La invasión o adherencia al músculo pectoral en ausencia de invasión de las estructuras de la pared torácica no califica como T4

T4b Ulceración y / o nódulos satelitales macroscópicos ipsilaterales y / o edema (incluida la piel de naranja) de la piel que no cumple con los criterios para carcinoma inflamatorio

T4c Tanto T4a como T4b están presentes

T4d Carcinoma inflamatorio

El carcinoma lobular in situ (LCIS) es una entidad benigna y se elimina de la estadificación TNM en el AJCC Cancer Staging Manual, 8ª edición.

Tabla 2. (Continuación) Ganglios linfáticos regionales (Clínicamente)

cNX*	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
cN0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales (por imagen o examen clínico)
cN1	Metástasis a nivel ganglio linfático axilar (s) ipsilateral móvil I, II
cN1mi**	Micrometástasis (aproximadamente 200 células, más de 0.2 mm, pero ninguna más de 2.0 mm)
cN2	Metástasis en los nódulos linfáticos ipsilaterales nivel I, II que se encuentran clínicamente fijos o en los ganglios mamarios internos ipsilaterales en ausencia de metástasis en ganglios linfáticos axilares clínicamente evidentes
cN2a	Metástasis en nódulos linfáticos ipsilaterales nivel I, II, fijados entre sí o a otras estructuras
cN2b	Metástasis solo en los ganglios mamarios internos ipsilaterales en ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares
cN3	Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales (nivel III axilar) con o sin afectación ganglionar axilar nivel I, II; o en los ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales con metástasis en los ganglios linfáticos axilares de nivel I, II; o metástasis en los ganglios linfáticos supraclaviculares (SCV) ipsilaterales con o sin afectación de los ganglios linfáticos mamarios internos (CMI) ó axilares.
cN3a	Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales
cN3b	Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales y ganglios linfáticos axilares
cN3c	Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales

Tabla 2. (Continuación) Patológico (pN)

pNX	Los ganglios linfáticos regionales no se pueden evaluar (por ejemplo, no se pueden extraer para un estudio patológico ni se han extraído previamente)
pN0	No se identificaron metástasis regionales de ganglios linfáticos o solo células tumorales aisladas (CTAs)
pN0(i+)	No se identificaron metástasis regionales de ganglios linfáticos o solo (CTAs)
pN0(mol+)	Resultados moleculares positivos mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR); no se detectaron (CTAs)
pN1	Micrometástasis; o metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares; y / o en ganglios mamarios internos clínicamente negativos con micrometástasis o macrometástasis mediante biopsia de ganglio centinela (BGC)
pN1mi	Micrometástasis (200 células, más de 0.2 mm, pero ninguna más de 2.0 mm)
pN1a	Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares, al menos una metástasis mayor de 2.0 mm
pN1b	Metástasis en ganglio centinela mamarios internos ipsilaterales, excluyendo (CTAs)
pN1c	pN1a y pN1b combinados
pN2	Metástasis en 4-9 ganglios linfáticos axilares; o ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales positivos mediante imágenes en ausencia de metástasis en ganglios linfáticos axilares
pN2a	Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito tumoral mayor de 2.0 mm)
pN2b	Metástasis en los ganglios linfáticos mamarios internos clínicamente detectados con o sin confirmación microscópica; con ganglios axilares patológicamente negativos

Metástasis a Distancia (M)

M0	No hay evidencia clínica o radiográfica de metástasis a distancia.
cM0(i+)	No hay evidencia clínica o radiográfica de metástasis a distancia en presencia de células tumorales o depósitos no mayores de 0,2 mm detectados microscópicamente o por técnicas moleculares en sangre circulante, médula ósea u otro tejido nodal no regional en un paciente sin síntomas o signos de metástasis

Tabla 2. (Continuación)

cM1	Metástasis a distancia detectadas por medios clínicos y radiográficos.
pM1	Cualquier metástasis probadas histológicamente en órganos distantes; o si en nodos no regionales, metástasis mayores de 0.2 mm

Grupos de Etapificación.

Stage 0	Tis	N0	M0	Stage IIIA	T0	N2	M0
Stage IA	T1	N0	M0		T1	N2	M0
Stage IB	T0	N1mi	M0		T2	N2	M0
	T1	N1mi	M0		T3	N1	M0
Stage IIA	T0	N1	M0		T3	N2	M0
	T1	N1	M0	Stage IIIB	T4	N0	M0
	T2	N0	M0		T4	N1	M0
Stage IIB	T2	N1	M0		T4	N2	M0
	T3	N0	M0	Stage IIIC	Any T	N3	M0
				Stage IV	Any T	Any N	M1

e. Diagnóstico de cáncer de mama

Escrutinio en cáncer de mama

El escrutinio de la mama, se realiza en mujeres asintomáticas, para que la enfermedad se diagnostique lo más temprano posible. Los componentes del escrutinio de mama, dependen de la edad del paciente, de su historia médica e historia familiar, y puede incluir: la autoexploración y conocimiento de la mama propia, para lograr familiarización con sus mamas; aunque, la enseñanza de un programa específico de autoexploración de mama, no ha demostrado que reduzca la mortalidad por cáncer de mama; el examen físico, valoración del riesgo, estudio mamográfico y en algunos casos bien seleccionados, el uso de resonancia magnética. La evaluación diagnóstica de la mama, difiere del escrutinio, en que en la primera evalúa, la existencia de sintomatología (masa o descarga por el pezón). El ultrasonido de la mama, puede ser utilizada junto con la mastografía en la evaluación de pacientes con alto riesgo y con mamas densas. ¹⁵

Mastografía de escrutinio y diagnóstica

El examen mastográfico consiste, en una imagen de dos rayos-X estándares de cada mama (una toma craneocaudal y la otra mediolateral oblicua), se utiliza como escrutinio, y diagnóstico en pacientes con hallazgos positivos en el escrutinio. Los

resultados mastográficos se reportan, de acuerdo a la valoración de categoría BI-RADS del inglés (Breast Imaging Reporting Data System). De acuerdo, al reporte de BI-RADS, su puede determinar cuál puede ser el manejo clínico a seguir. ^{12,16}.

La mastografía de escrutinio es el único método de imagen que ha demostrado disminución en la mortalidad por cáncer de mama de un 29 % a 30 % en la población estudiada ^{17,18}. Este estudio puede ser de escrutinio, diagnóstica ó digital y el resultado se reporta con la clasificación de BIRADS, que se describe a continuación

Tabla 3		
Categoría	Características	Probabilidad de malignidad
Categoría 0	Mastografía: Incompleta, requiere evaluación adicional con estudios de imagen y / o comparación con mastografías previas. Ultrasonido y Resonancia magnética: Incompleta, requiere evaluación adicional	13 %
Categoría 1	Negativa ningún hallazgo que reportar	0 %
Categoría 2	Hallazgos benignos	0 %
Categoría 3	Hallazgos probablemente benignos	2.24 %
Categoría 4	Categoría 4A: Baja sospecha de malignidad Categoría 4B: Moderada sospecha de malignidad Categoría 4C: Alta sospecha de malignidad	Baja: 3 % a 49 % Moderada: del 50 % a 89 % Alta: De 90 % a 94 %
Categoría 5	Hallazgos altamente sugestivos de malignidad	Más de 85 %
Categoría 6	Malignidad comprobada con biopsia	

Recomendaciones de acuerdo a categoría BIRADS.

Tabla 4	
Categoría	Recomendaciones
Categoría 0	Evaluación con imágenes mastográficas adicionales, ultrasonido o resonancia magnética, comparación con estudios previos.
Categoría 1	Mastografía anual en mujeres a partir de los 40 años
Categoría 2	Mastografía anual en mujeres a partir de los 40 años
Categoría 3	Seguimiento mastográfico a los 6 meses y posteriormente anual bilateral por 2 o 3 años.
Categoría 4	Se requiere biopsia
Categoría 5	Se requiere biopsia
Categoría 6	Tratamiento definitivo.

Ultrasonografía de mama

La mamografía y el ultrasonido, son métodos de imagen complementarios; sin embargo, el ultrasonido no detecta la mayoría de las microcalcificaciones. El ultrasonido es recomendable, en pacientes menores de 30 años que presentan masa dominante, engrosamiento asimétrico o nodularidad. Se indica también, en mujeres con BIR-ADS mamográfico de 1-3, y en cambios de la piel y/o descarga del pezón, consistentes con enfermedad grave de la mama.¹⁹

f. Historia y examen clínico

Para el escrutinio de la mama, es necesaria una historia clínica completa, seguida de examen clínico de la mama. La inspección y la palpación de los senos se realizan con el paciente de pie, y en posición supina, para detectar cualquier cambio en la forma o en los contornos de la mama. En el examen, se debe palpar el seno entero en ambas posiciones, y debe de incluir la región axilar, y las cadenas ganglionares (axilar, supraclavicular y mamaria interna). Los hallazgos positivos en el examen clínico, pueden incluir; un bulto palpable o masa, una asimetría por ensanchamiento o nodularidad, descarga por el pezón en ausencia de masa palpable, y cambios en la piel, piel de naranja, eritema, escoriación del pezón y eczema.¹⁹

g. Valoración del riesgo de cáncer de mama

Si el examen clínico de la mama es negativo, en una mujer asintomática, la siguiente decisión es basada en la estratificación del riesgo. La paciente se puede estratificar en dos categorías, con el propósito de definir el escrutinio a realizar.

a) **Riesgo normal:** para mujeres entre 20 a 39 años, se recomienda realizar examen clínico de mama de cada 1 a 3 años. En mujeres de 40 años y más, se recomienda examen clínico anual y mastografía de escrutinio; además, de autoconocimiento de sus mamas.¹⁹

b) **Riesgo incrementado:** mujeres que previamente han recibido radiación en el tórax o en manto, mujeres de 35 años o mayores con riesgo de carcinoma invasor de mama $\geq 1.7\%$, por el modelo de Gail, mujeres con riesgo de cáncer de mama durante su vida $>20\%$ basado en modelos de historia familiar, mujeres con fuerte historial familiar o predisposición genética, mujeres con carcinoma lobulillar in situ o con hiperplasia atípica, y mujeres con historia previa de cáncer de mama) puede ser consultado en: <http://www.cancer.gov/bcrisktool/Default.aspx>. Para mujeres con edad mayor o igual 35 años una herramienta de valoración del riesgo ha sido desarrollada por el NCI (National Cancer Institute) y NSABP basada en el modelo de Gail modificado. Aunque la evaluación para mujeres hispanas, está sujeta a una mayor incertidumbre que a las mujeres blancas, por lo que se requieren más estudios en la primera población. La resonancia magnética anual, debe ser considerada en mujeres, que tienen un riesgo durante su vida de padecer cáncer de mama $>20\%$, en los modelos basados principalmente en la historia familiar (Claus, Tyrer-Cuzick, BRCAPRO).¹⁹

h. Evaluación diagnóstica en hallazgos positivos

Evaluaciones adicionales: en ciertos pacientes con hallazgos positivos en el screening mama pueden incluir mastografía diagnóstica, resonancia magnética de mama, ultrasonido, y toma de biopsia.¹⁹

Tomografía computada (TC) o PET/CT

En etapa clínica I a IIB las guías NCCN® (National Comprehensive Cancer Network®) recomiendan, considerar estudios adicionales si existe sintomatología.

Indicaciones de estudio de tomografía:

Abdominal o pélvica está indicado, si existiera elevación de la fosfatasa alcalina, si hay síntomas abdominales, o un examen físico anormal en pelvis y abdomen. Tomografía de tórax con contraste, está indicado si hay sintomatología clínica. En etapa clínica IIIA las guías recomiendan fuertemente tomografía de tórax contrastada, tomografía de abdomen \pm pelvis con contraste.

El PET/CT también se incluye como un estudio adicional opcional; de mayor utilidad cuando en estudios de imagen estándar hay sospecha; algunos estudios apoyan el papel potencial del PET/CT-FDG, en diagnosticar invasión ganglionar linfática y en metástasis a distancia, en cáncer de mama localmente avanzado, incluyendo enfermedad T3,N1,M0. Se ha comparado la gammagrafía ósea con PET/CT-FDG, en mujeres con cáncer de mama en etapas I a III con sospecha de metástasis; y se demostró una alta concordancia (81%) entre ambos estudios, en demostrar metástasis óseas. Las guías NCCN® recomiendan que es posible omitir gammagrama óseo, si el PET/CT-FDG es positivo para metástasis óseas. Sitios sospechosos en PET/CT deben corroborar con toma de biopsia cuando sea factible, y si podría tener impacto en el tratamiento.¹⁹

Resonancia magnética de mama¹⁹

Recomendar el examen de resonancia magnética anual en:

- Familiar de primer grado de portador de BRCA, no demostrado:
- Fomentar las pruebas genéticas antes de la resonancia magnética.
- Riesgo de 20% o más, de cáncer de mama según los modelos de historia familiar.
- Se recomienda pruebas genéticas para familiares de primer grado.

Se recomienda resonancia magnética anual (opinión de expertos):

- RT (radioterapia) a tórax entre los 10 y los 30 años.
- Considerar resonancia magnética para carcinoma lobular in situ, hiperplasia lobular atípica, hiperplasia ductal atípica, ó si el riesgo de por vida es $\geq 20\%$.

Evidencia insuficiente para recomendar o contraindicar resonancia magnética:

- riesgo de por vida 15%–20%, según los modelos de historia familiar
- mama heterogénea o extremadamente densa en la mastografía
- mujer con antecedente de cáncer de mama, incluido el carcinoma ductal in situ.

Recomendación en contra de resonancia magnética de mama (opinión de expertos):

Mujeres con riesgo <15% de por vida.

Recomendación de resonancia magnética anual: "comenzar 10 años antes del miembro de la familia más joven, pero no antes de los 30 años".¹⁹

La resonancia se ha encontrado con importante papel diagnóstico, en pacientes con cambios en piel, y en el cáncer inflamatorio de mama.¹⁹

i. Diagnóstico histológico

La precisión diagnóstica, depende de una variedad de factores, como el correcto conocimiento y aplicación de las técnicas, el uso del test más apropiado, de acuerdo a la situación particular, la sensibilidad y especificidad de las técnicas y la interpretación en el escenario clínico.¹⁹

Biopsia

La biopsia de mama se recomienda, si el diagnóstico mastográfico y/o los hallazgos del ultrasonido, son sospechosos o altamente sugestivos de malignidad. La aspiración con aguja fina para citología y la biopsia con aguja gruesa, son herramientas esenciales en el diagnóstico y manejo de las enfermedades de la mama.¹⁹

Aspiración con aguja fina

Con este procedimiento, se obtienen muestras para citología de masas en la mama, las ventajas en el uso de esta técnica; es que, es un procedimiento mínimamente invasivo y de bajo costo, se requiere un patólogo experto en la interpretación, y la necesidad de realizar una biopsia de tejido en la presencia de atipias y malignidad; siendo algunas de las desventajas del procedimiento. Puede ser guiada mediante imagen (ultrasonido) en lesiones no palpables; sin embargo, la biopsia con aguja gruesa y la biopsia escisional, son más precisas que la aspiración con aguja fina.¹⁹

Biopsia con aguja gruesa

Se realiza con una aguja de mayor calibre, con la toma de 3 a 5 cilindros de tejido; puede realizarse guiada por imagen. Las ventajas que ofrece: precisión sobre la aspiración con aguja fina, cuando se realiza en casos en que la masa no es palpable.¹⁹

Biopsia excisional

Es una adecuada opción cuando la biopsia de tejido es necesaria; comprende el retiro de toda la masa del seno, o el área sospechosa por un cirujano en el quirófano. La localización, es realizada por un radiólogo con aguja antes de la biopsia excisional, en hallazgos no palpables, ya sean mamográficos o ultrasonográficos para dirigir la escisión quirúrgica. Recomendada, seguido del diagnóstico de biopsia con aguja gruesa, con resultado de alguna lesión indeterminada, hiperplasia atípica, carcinoma lobular in situ.¹⁹

Biopsia de ganglio centinela

Es la remoción quirúrgica, y posterior análisis histopatológico del ganglio linfático centinela. Se utiliza, para estadificar la enfermedad en mujeres con cáncer de mama, con ganglios axilares clínicamente negativos. Es utilizada, para determinar la extensión a ganglios linfáticos axilares y realizar la resección adecuada para cada caso; además, la disección de ganglios linfáticos axilares se recomienda, cuando

hay sospecha clínica de invasión linfática, a pesar de realizar biopsia de ganglio centinela.²⁰

Las mujeres sin metástasis en ganglios linfáticos centinela, no es necesario realizar disección de ganglios linfáticos axilares. Las mujeres con uno o dos ganglios linfáticos centinelas metastásicos que planean someterse a una cirugía conservadora de mama, con radioterapia de mama completa, no deben someterse a una disección ganglionar (en la mayoría de los casos).²⁰

A las mujeres con metástasis en ganglio centinela que se someterán a una mastectomía se les debe ofrecer disección ganglionar linfática.

La terapia sistémica preoperatoria / neo adyuvante, está indicado en pacientes con tumores grandes, o cáncer de mama invasor localmente avanzado (T3/T4).²⁰

j. Tipos histopatológicos

Existe una gran variedad de tipos histológicos en el cáncer de mama, sus primeras divisiones son, carcinoma in situ y carcinomas invasores.²¹

Carcinomas In situ

SOE (sin otra especificación)

Intraductal

Enfermedad de Paget e intraductal

Carcinomas Invasores

SOE

Ductal

Inflamatorio

Medular, SOE

Medular con estroma linfoide

Mucinoso

Papilar (predominante patrón micropapilar)

Tubular

Lobular

Enfermedad de Paget e infiltrante

Indiferenciado

Celular escamoso

Quístico adenoide

Secretor

Cribiforme²¹

El tipo histopatológico, se ha relacionado con el riesgo de mortalidad en cáncer de mama en diferentes estudios. Un estudio, recabó información de 164,958 mujeres entre 1974 a 1998, y se encontró que, el 80.2 % fue de tipo histológico ductal invasor, lobular 11.8 %, carcinoma mucinoso 2.4 %, comedocarcinoma 1.9 %, medular 1.8 %, tubular 1.4 % y 0.6 % para el carcinoma papilar. Los tipos medular

y papilar, tuvieron los promedios más largos de vida (9.5 y 8.2 años, respectivamente), y el más corto se encontró con el carcinoma lobular invasor que fue de 6.4 años. La enfermedad localizada, se encontró más común, entre mujeres con carcinoma tubular, mucinoso y papilar (90.4 %, 86.1 %, 82.5 %, respectivamente), y menos común, entre mujeres con carcinoma ductal invasor y carcinoma lobular invasor (59.4 % y 59.9 % respectivamente). Comparado con el carcinoma ductal invasor, las mujeres con carcinoma invasor lobular tuvieron un 11 % en la reducción en el riesgo de mortalidad y las mujeres con carcinoma tubular tuvieron, un 34 % en la reducción; la más grande para cualquier tipo histológico; sin embargo, se encontró que la mortalidad, asociada con carcinoma lobular invasor, disminuyó considerablemente, de 1994 a 1998 de 26% menor, para el tipo lobular, comparado con el ductal invasor; además, el riesgo de mortalidad, también se redujo en el mucinoso 31 % menos comparado con el ductal invasor entre el 1994 y 1998. La reducción significativa en el riesgo de mortalidad, se encontró en los carcinomas lobular, tubular y mucinoso. El carcinoma lobular se ha encontrado, con más probabilidades de ser receptores hormonales positivos, comparado con el carcinoma ductal invasor. El carcinoma lobular invasor, y el mixto (ductal/lobular), tienden a ser diagnosticados en estadios avanzados, ser tumores de más de 5 cm, positividad de ganglios linfáticos; sin embargo, con mayor probabilidad de ser positivos para receptores hormonales. Otras variedades histológicas (comedo y medular), son más probables que sean receptores hormonales negativos y de alto grado, pero menos probables que sean ganglios positivos y se encuentren en estadios avanzados al diagnóstico. Los carcinomas inflamatorios parecen ser, los fenotipos más agresivos, que cualquier otro tipo histológico, se ha encontrado, más probable en estos, ganglios positivos, receptores negativos, y alto grado; todo esto consistente con una pobre supervivencia. Los tumores lobulares que son más difíciles de detectar por medio de mamografía comparado con los ductales, ya que los primeros, tienden a ser filamentos lineares en lugar de masas, de aquí que sea más probable que se diagnostiquen en estadios más avanzados. ^{21,22}

k. Factores pronósticos y predictivos

Los factores pronósticos y predictivos son utilizados en el tratamiento de cáncer de mama; para la estratificación en dos grupos:

- Los que se espera tener el mayor beneficio de la terapia sistémica adyuvante (pacientes con metástasis a ganglios linfáticos y un subgrupo de pacientes con ganglios-negativos), y
- Aquellos pacientes que los riesgos y costos de la terapia adyuvante superan el beneficio esperado.

Un factor pronóstico se define como, una variable medible, que correlaciona con la historia natural de la enfermedad; un factor predictivo es asociado a la respuesta de una terapia dada. Algunos factores, como el estado de receptores de

estrógenos/progesterona, y la sobreexpresión de HER2/neu, son ambos; pronósticos y predictivos.²³

Factores pronósticos

Estado de ganglios linfáticos axilares

Factor pronóstico, valorado al momento de la cirugía, con biopsia de ganglio centinela o disección axilar. Predictor de supervivencia total y supervivencia libre de enfermedad. Solo 20 % a 30 % de las pacientes con ganglios negativos tienen recurrencia a 10 años, comparado con el 70 % de pacientes con ganglios axilares positivos. La presencia de 4 o más ganglios invadidos, tiene peor pronóstico, a diferencia de menos de 4 ganglios.^{23,24}

Tamaño tumoral

Factor pronóstico independiente, y predice invasión ganglionar axilar. Las tasas de recurrencia a distancia, aumentan con tumores más grandes. La frecuencia de metástasis ganglionares, en pacientes con tumores menores de 1 cm, es solo de 10 a 20 %. En pacientes con ganglios negativos, y tumores menores a 1 cm, tienen supervivencia libre de enfermedad a 10 años, cerca del 90 %. Pacientes con tumores menores de 1cm, tienen a 5 años supervivencia cerca del 99 %, comparado con 89 % con tumores entre 1-3 cm, y 86 % en tumores entre 3-5 cm. En pacientes con ganglios negativos, el tamaño tumoral es el factor pronóstico más poderoso y utilizado para decidir tratamiento adyuvante; con un tamaño tumoral >1-2 cm, es garantía de considerar terapia adyuvante por riesgo de recurrencia a distancia \geq 20 %.^{24,25}

Invasión linfática/vascular

La invasión vascular peritumoral (vasos sanguíneos/vasos linfáticos), es predictivo para recurrencia local y reducción de la supervivencia total, si está presente.²⁴ Es un marcador pronóstico en mujeres pre y posmenopáusicas con cáncer de mama; además de, ser un factor histológico de supervivencia, vinculado con un pobre pronóstico. Las mujeres con invasión linfovascular (ILV), poseen un riesgo mayor de 70 % de recurrencia temprana (dos años). Un estudio en México, encontró que, 55 % de las mujeres pre y perimenopáusicas con invasión vascular, tuvieron recurrencia a dos años, en comparación con 21 % en la recurrencia, en mujeres sin invasión vascular.²⁴ Las metástasis viscerales de cáncer de mama, se han observado en 67 % de los pacientes con invasión vascular, en comparación con el 35 % de los pacientes sin invasión vascular.²⁶

Edad de la paciente y origen étnico

Se ha demostrado un peor pronóstico en pacientes menores de 35 años de edad. Mujeres afroamericanas e hispánicas con cáncer de mama, tienen disminución de la supervivencia comparadas con las mujeres blancas.²⁵

Grado/subtipo histológico

Las características patológicas del tumor, tienen significancia pronóstica, tal es el caso de algunos subtipos como el tubular, mucinoso y medular, que tienen pronóstico más favorable, que cánceres de mama inespecíficos, particularmente recurrencia a largo plazo, con índices menores de 10 %; sin embargo, estos tumores solo comprenden cerca del 5 % de todos los carcinomas invasores. La determinación del grado histológico, se recomienda hacer por, Nottingham combinado (sistema Elston-Ellis modificado de Scarft-Bloom-Richardson); este valora las características morfológicas (formación tubular, pleomorfismo nuclear y conteo mitótico), asignando el valor de 1(favorable) a 3 (no favorable) por cada característica, y sumando en conjunto las puntuaciones por las tres categorías. Una puntuación combinada de 3-5 puntos, es designada como grado I (bien diferenciado); de 6-7 puntos, grado II (moderadamente diferenciado); y de 8-9 puntos es grado III (pobrementemente diferenciado). Supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, son peores en pacientes con tumores pobrementemente diferenciados (grados II y III), comparados con aquellos tumores bien diferenciados (grado I).^{22,23,25} Las pacientes con grado 3, tienen un riesgo relativo de recurrencia de 4.4 comparado con aquellas de grado 1.²³

Respuesta a la terapia neoadyuvante

La quimioterapia se ha sido ampliamente usada en cáncer de mama, localmente avanzado e inflamatorio, en las últimas tres décadas. Se ha demostrado que la quimioterapia neoadyuvante, puede inducir algunos cambios en las características histopatológicas y clínicas del tumor. Tal estrategia ha permitido, no sólo la observación directa de la eficacia del tratamiento en tumores in vivo como un indicador de respuesta; sino también, como un factor pronóstico en el impacto positivo en los resultados en los pacientes a largo plazo.²⁷

Estado de receptor de estrógenos/progesterona (RE, RP)

La presencia de receptores de estrógenos y progesterona, en el carcinoma invasor de mama son pronósticos y predictivos. Poderosos factores predictivos, por la probabilidad de beneficio de tratamiento adyuvante con tamoxifen; existe evidencia que proporciona una reducción en recurrencia y mortalidad de 47 % y 26 % respectivamente, en pacientes con tumores con RE positivos; así mismo, se ha encontrado una reducción proporcional del 47 % en el riesgo de cáncer de mama contralateral, a base de tratamiento con tamoxifen, durante 5 años. Pacientes con tumores, RE-positivos, tienen a 5 años supervivencia libre de enfermedad de 74 % y de supervivencia total de 92 %, mientras que mujeres con tumores RE negativos

a 5 años, tienen supervivencia libre de enfermedad y supervivencia total de 66 % y 82 % respectivamente.²⁵

Sobreexpresión de HER2/neu

El oncogén HER2/neu, es sobreexpresado en 30 %, de los tumores de cáncer de mama; se piensa que se ha sobrestimado, ya que en otros estudios se le ha encontrado en un 18 % a 20 % de los cánceres de mama, en pacientes con diagnóstico reciente de carcinoma de mama invasor.^{28,29} Es un fuerte factor pronóstico y predictivo; pronóstico para recurrencia y menor supervivencia, particularmente en pacientes ganglios-positivos. La sobreexpresión es asociada con la agresividad, índices incrementados de recurrencia, y alta mortalidad en pacientes ganglios-positivos. El status de HER2/neu, como factor predictivo, predice fuertemente la respuesta a la terapia anti-HER con el anticuerpo monoclonal humanizado Trastuzumab[®].^{25,28}

Una importante limitante de Trastuzumab[®], es que es una molécula grande y no cruza eficientemente la barrera hematoencefálica, así el SNC (sistema nervioso central), parece ser un santuario para metástasis; su presentación varía de acuerdo al estadio en que se encuentre al diagnóstico, con mayor riesgo de presentarse, cuanto más avanzado está el cáncer.^{30,31}

Marcadores moleculares terapéuticos

Inmunohistoquímica (IHQ)

La IHQ se basa en la inmunoquímica, una rama de la inmunología que concierne a las sustancias químicas y reacciones con el sistema inmune, específicamente el estudio de antígenos y anticuerpos y sus interacciones con otros; esto aplicado al estudio de células y tejidos. El reactivo fundamental común a todas las técnicas de inmunohistoquímica, es el anticuerpo.³²

Receptores hormonales de estrógenos y progesterona

El estado de los receptores hormonales de estrógenos y progesterona, debe de ser determinado en todos los carcinomas de mama invasores. Los análisis son considerados positivos, si son ≥ 1 % de núcleos positivos en el tumor en la muestra evaluada, en presencia de la reactividad esperada en internos (elementos normales epiteliales) y controles externos. El propósito de la determinación, ayuda a determinar la probabilidad de que los pacientes respondan a la terapia endócrina.³³

Reporte de los resultados del estatus de los receptores de estrógenos

El reporte debe de contener por requisito tres elementos:

- El porcentaje/proporción de células tumorales teñidas positivamente.
- La intensidad de la tinción (débil, moderada y fuerte)
- La interpretación del ensayo (receptor positivo, receptor negativo, receptor no interpretable.)

Las recurrencias de cáncer de mama deben de ser siempre evaluadas, para asegurar que los resultados previos negativos de los receptores de estrógenos y de progesterona, no fueron falsos negativos; y si hubiera algún cambio en la inmunohistoquímica.³³

Introducción tratamiento de radioterapia en cáncer de mama

La radioterapia es un tratamiento adyuvante, indispensable para pacientes que son llevados a cirugía conservadora de mama, y en pacientes que de alto riesgo de recurrencia, después de mastectomía radical modificada. La mastectomía radical modificada es un tratamiento frecuente en México, debido a un alta prevalencia de cáncer de mama localmente avanzado; hasta 51 % en estadios localmente avanzados.¹¹

I. Indicaciones de radioterapia en cáncer de mama

- En CDIS llevado a cirugía conservadora

Evidencia de radioterapia posterior a cirugía conservadora en CDIS

El meta-análisis de Cochrane de Goodwin et. al; incluyó cuatro estudios aleatorizados con 3,925 pacientes llevadas a cirugía conservadora de mama ± radioterapia; demostró reducción en todos los eventos mamarios ipsilaterales (HR 0,49), 95% CI 0.41 a 0.58, $p < 0.00001$), recurrencia ipsilateral invasora, (HR 0.50; 95% CI 0.32 to 0.76, $p=0.001$, recurrencia ipsilateral de CDIS (HR 0,61); 95% CI 0.39 to 0.95, $P = 0.03$). Todos los subgrupos se beneficiaron de radioterapia. La toxicidad a largo plazo no se identificó con el uso de radioterapia, y no hubo diferencia en la supervivencia global.⁵¹

Indicaciones de radioterapia en cáncer de mama invasor en etapa clínica temprana

- Carcinoma invasor tras cirugía conservadora
- Tumorectomía más radioterapia es considerado el estándar de tratamiento.⁵²

Evidencia de radioterapia en cáncer de mama invasor etapa clínica temprana

El estudio del grupo del EBCTCG; metanálisis de 17 estudios aleatorizados, incluyó 10,801 mujeres, comparó cirugía conservadora más radioterapia y sin radioterapia; pacientes ganglios negativos y ganglios positivos; donde la RT disminuyó la

recurrencia local a 10 años de 25% a 7.7% (pN0: 23% a 7.3%; pN+: 43% hasta el 12,4%). El riesgo de cualquier recurrencia (locorregional o a distancia) se redujo a 10 años de 35% a 19.3%, reducción absoluta de 15.7%, ($p < 0.00001$). Se concluyó que la radioterapia redujo de manera proporcional la recurrencia local en todos los subgrupos y reduce la tasa anual de muerte por cáncer de mama en 1/6.⁵³

Cirugía conservadora más radioterapia comparado con mastectomía en enfermedad invasora.

El estudio de Fisher B; et. al; NSABP-06 que incluyó 1,851 pacientes, etapa clínica I, II; con tumores <4cm, márgenes negativos; se dividió en tres brazos, pacientes con mastectomía total, tumorectomía sola, y tumorectomía más radioterapia dosis de 50 Gy. Pacientes con ganglios positivos recibieron quimioterapia basado en 5-Flouracilo. El seguimiento a 20 años, resultó sin diferencia respecto a supervivencia libre de enfermedad, supervivencia global, o supervivencia libre de metástasis a distancia. Se concluyó que la radioterapia redujo la falla local de un 39 % a 14 % ($p < 0.001$).⁵⁴

Radioterapia Postmastectomía (RTPM)

Indicaciones

- Tumores T3/T4
- Margen quirúrgico positivo
- Extensión extracapsular macroscópica
- 4 o más ganglios linfáticos positivos

Otras consideraciones

- Porcentaje de ganglios positivos (> 20 %), tamaño de depósitos ganglionares tumorales, tamaño del tumor, estado de receptores, márgenes, ILV, terapia sistémica, edad, grado histológico, comorbilidades y esperanza de vida.
- RTPM generalmente no indicada para tumores T1–2N0, si se realiza adecuada etapificación axilar.
- Considerar RTPM en márgenes cercanos/positivos, edad ≤ 35 años, invasión linfovascular y/o, tumores grado 3.⁵²

Indicaciones de irradiación regional ganglionar

Radioterapia supraclavicular:

- ≥ 4 ganglios linfáticos axilares positivos
- cáncer de mama inflamatorio.
- 1-3 ganglios linfáticos; existen subgrupos con beneficio limitado.
- posterior a buena respuesta a quimioterapia neoadyuvante (controversial).

- sin etapificación quirúrgica ganglionar, ni disección ganglionar, con BGC positivo, es indicación relativa para radioterapia SCV.
- radioterapia a cadena mamaria interna sí clínicamente se encuentra positiva o patológica; se deberá valorar riesgo-beneficio.⁵²

Evidencia de radioterapia postmastectomía

En su estudio el grupo de EBCTCG, realizó un meta-análisis de 8,135 mujeres de 22 estudios de irradiación a pared torácica y ganglios linfáticos regionales, posterior a mastectomía y cirugía axilar; comparado el mismo tratamiento quirúrgico sin radioterapia. En 3,786 mujeres se realizó disección axilar, por lo menos hasta nivel II ganglionar, y se estratificaron en tres grupos; cero, uno a tres ganglios, o 4 o más ganglios positivos; la radioterapia incluyó pared torácica, región supraclavicular o fosa axilar, o ambos, y cadena mamaria interna. En 700 mujeres con disección axilar y ganglios negativos, la radioterapia no benefició en recurrencia locorregional, recurrencia global, o mortalidad por cáncer de mama. En 1,314 mujeres con disección axilar y 1-3 ganglios positivos; la RT redujo la recurrencia locorregional, ($p < 0.00001$), recurrencia global RR 0.68, 95 % IC, ($p = 0.00006$), y mortalidad cáncer específica RR 0.80, 95 %, IC ($p = 0.01$). De las 1,314; 1,133 mujeres recibieron tratamiento sistémico, la radioterapia nuevamente redujo la recurrencia locorregional ($p < 0.00001$), recurrencia global RR 0.67 95 % IC ($p = 0.00009$), y mortalidad por cáncer específica, RR 0.78, 95 % IC ($p = 0.01$). De 1,772 mujeres con disección axilar con 4 o más ganglios positivos la radioterapia redujo la recurrencia locorregional, ($p < 0.00001$), recurrencia global ($p = 0.0003$), y mortalidad por cáncer de mama. ($p = 0.04$). Se concluyó que en mujeres con ganglios positivos, independientemente del número de ganglios, la radioterapia disminuye las tasas de recurrencia local a 10 años, de un 26 % a un 8.1 %; confiere un beneficio absoluto de 8.1% a 20 años en mortalidad por cáncer de mama.⁵⁵

Hipofraccionamiento

Cuatro estudios aleatorizados^{56,57,58,59} han investigado los esquemas de radioterapia a la mama completa, de 39-42.9 Gy, de 2.6-3.3 Gy por fracción, comparado con el tratamiento convencional de 50 Gy, 2 Gy por fracción. Los datos de seguimiento a 10 años de los estudios START, son consistentes con los resultados a 10 años del estudio Canadiense, en el que se reporta control local tumoral, y cosmesis de la mama, similares en el régimen de 42.5 Gy en 16 fracciones, comparado con fraccionamiento estándar de 50 Gy en 25 fracciones.⁵⁸ Los estudios START reportaron efectos relacionados con la radioterapia (telangectasia, edema de mama, retracción mamaria), menos frecuente con el tratamiento hipofraccionado.^{56,57}

Sobreimpresión a lecho tumoral

La sobreimpresión al lecho tumoral, se recomienda en pacientes con características de alto riesgo para recurrencia: edad <50 años, tumores pobremente diferenciados, pacientes con márgenes focales positivos. Las dosis de sobreimpresión

generalmente utilizadas son de 10-16 Gy en 4-8 fracciones.¹⁹ Se puede utilizar electrones, fotones o braquiterapia. La sobreimpresión a la cicatriz quirúrgica, en pared torácica cuando está indicado generalmente se puede utilizar fotones o electrones para una dosis total de 60 Gy.¹⁹ El uso de sobreimpresión ha demostrado proporcionar un beneficio pequeño pero significativo en recurrencia ipsilateral mamaria, en todos los grupos de edad, en cáncer de mama invasor, de 4% a 20 años.⁶⁰

m. Técnicas de radioterapia

La radioterapia es piedra angular en el tratamiento de cáncer de mama, desde etapas clínicas tempranas, hasta enfermedad localmente avanzada; así como es esencial en la enfermedad metastásica. Actualmente las pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos deben ser tratadas con cirugía conservadora de mama, más radioterapia. Para pacientes con enfermedad avanzada, la radioterapia también es un componente clave en el tratamiento y es típicamente indicado posterior a mastectomía. La radioterapia también es utilizada en metástasis cáncer de mama incluyendo en hueso, en cerebro y en metástasis a tejidos blandos. La radioterapia también ha demostrado resultados favorables en cuidados paliativos, mejorando la sintomatología y recuperando funcional y una manera más eficiente, comparado con otras terapias. La radioterapia paliativa en metástasis óseas con tratamiento de una sola fracción es costo efectivo y mejor que los medicamentos para el dolor y quimioterapia.¹⁰⁶ A continuación vamos a describir las diferentes técnicas que se pueden usar para el tratamiento de radioterapia.

2D

La planeación de tratamiento en 2D, la mama se trata con dos campos paralelos opuestos tangenciales y un campo anterior para tratar los ganglios SCV, si es necesario. Los bordes de los dos haces tangenciales se determinan clínicamente y la mama se contornea, en un corte axial único donde se realiza el cálculo; los ganglios linfáticos SCV se calculan a una profundidad de 3 cm. El borde superior cubre la mayor cantidad posible de tejido mamario y se encuentra en el borde inferior extremo medial de la clavícula. El borde inferior se encuentra 2 cm por debajo del pliegue inframamario, el borde medial está en la línea media, y el borde lateral está en la línea axilar media. Los bordes posteriores de los campos tangenciales están alineados entre sí y se les permite incluir no más de 2 cm del pulmón ipsilateral (método utilizado para disminuir la toxicidad pulmonar). Para el campo de los ganglios linfáticos SCV, los bordes se definen anatómicamente. El borde superior se extienden a la membrana cricotiroides, el borde inferior se extiende a la cara inferior de la cabeza clavicular que coincide con el campo tangencial, el borde medial se extiende a la línea media y el borde lateral se extiende a la cabeza humeral. El cálculo se realiza en el corte central de CT a una profundidad de 3 cm utilizando un campo anterior único a una SSD (skin source distance) de 100 cm con una energía a 6 MV y un ángulo de gantry a 10 grados para evitar la médula espinal.⁶¹

Simulación y tomografía computada en la planeación de radioterapia

La simulación en radioterapia consiste en la preparación del tratamiento con radiación; históricamente se realizaba con unidades denominadas simuladores, que eran aparatos de radiología con la misma geometría que las unidades de radioterapia y permitían reproducir, y ver los haces de radiación; el radio-oncólogo decidía las puertas de entrada y planteaba el tratamiento.⁸⁸ La tomografía se desarrolló hacia 1972; no estaba disponible en la mayoría de los centros de radioterapia para planeación del tratamiento, hasta finales de los años noventa.⁶² Con el desarrollo de las unidades de tomografía computarizada, se revolucionó el concepto de simulación y se pasó de la simulación tradicional previamente mencionada, a la simulación virtual que consiste en la adquisición de una imagen tomográfica, del volumen que se quiere irradiar, y de los órganos de riesgo; y posteriormente con programas informáticos se plantea el tratamiento y se realiza el cálculo dosimétrico.⁸⁸ La planeación con tomografía, hizo evidente que los campos tangenciales proporcionaban cobertura sub-óptima en algunos casos; como radioterapia a CMI, tejido mamario lateral, medial, y lecho tumoral.⁶² La planeación con tomografía actualmente, es estándar de tratamiento, esencial en cálculo de distribución de dosis; útil para lograr el mejor equilibrio entre control tumoral, y protección de órganos críticos.⁶³

3D

En esta técnica se selecciona los ángulos del haz de radiación y se evalúa la distribución de la dosis, para maximizar la cobertura del Planning target volumen (PTV) y evaluar las dosis de restricción de los órganos de riesgo, contorneados en cortes tomográficos axiales; en lugar de utilizar referencias anatómicas, incisiones en piel, o imágenes con referencias óseas, utilizadas en 2D. La evaluación del plan, incluye revisión de distribución de dosis, configuración, número, ángulo y peso de campos. Se utilizan campos tangenciales de fotones paralelos opuestos para tratar la mama o la pared torácica, la CMI y la axila baja; junto con un campo anterior de fotones que trata los ganglios supraclaviculares y axila alta. A menudo, se utiliza un pequeño campo posterior para complementar la dosis del campo anterior hasta la axila alta. Las cuñas pueden colocarse en la trayectoria del haz, y los campos más pequeños pueden insertarse dentro de un campo más grande para modular o mejorar la homogeneidad de dosis, principalmente en campos tangenciales. Se pueden utilizar electrones con fotones, para lograr las restricciones de los órganos de riesgo. Un objetivo común de planificación del tratamiento es que el 95–100% del PTV, reciba el 90–95% de dosis prescrita.⁶⁴

Contención de la respiración en inspiración profunda (DIBH)

Esta técnica incrementa la distancia entre la parte anterior del corazón y la pared torácica anterior, minimizando la exposición del corazón a la radiación. Hjelstuen et al; reportó disminución de la dosis media a corazón, en pacientes con cáncer de mama izquierda, de 6.2 Gy con respiración libre a, 3.1 Gy con DIBH. El volumen de

corazón que recibió 20Gy (V20) disminuyó de 7.8 % a 2.3 % ($p < 0.001$), y el volumen que recibió 40 Gy (V40) disminuyó de 3.4% a 0.3% ($p < 0.001$). En esta técnica se requiere cooperación y participación activa del paciente. Se está desarrollando en radioterapia de intensidad modulada (IMRT), por tiempos de tratamiento más prolongados.⁶⁵

Posición en Prono

Las ventajas de esta posición se obtienen en pacientes con mamas péndulas y/o lecho tumoral en proximidad de la pared torácica y estructuras críticas como corazón, pulmón. La capacidad de visualizar los límites reales del campo, cuando los campos deben coincidir, para asegurar que no se superpongan. Se disminuye la radiodermatitis inframamaria y se puede obtener una distribución de dosis más homogénea, con menores puntos calientes. Dentro de las desventajas puede ser más difícil la reproducibilidad y pacientes con lesiones ortopédicas en espalda o cuello, pueden no ser candidatos ideales para esta posición. Esta posición se puede usar con técnica 3D o IMRT en pacientes que solo requieren tratamiento de mama. Se ha reportado dosis menores a corazón y a pulmón con esta técnica; la coincidencia precisa de los campos es difícil para la irradiación ganglionar regional. Los dispositivos de posición no son adecuados para la inclusión axilar alta y supraclavicular.^{65,66}

Terapia de protones

Los protones son partículas, tienen masa y viajan a una distancia finita. La profundidad de penetración en el tejido puede ser controlada, no habiendo dosis de salida más allá del blanco tumoral. Se deposita la mayor parte de dosis justo antes de detenerse en un pico agudo de deposición de energía (pico Bragg); y se depositan mucho menos a lo largo del camino de entrada a diferencia de los fotones. Así, la mayor parte de la dosis va al objetivo, mientras que con fotones, la dosis se deposita fuera del objetivo, sin importar la técnica utilizada (3D, IMRT, VMAT®). Las características de los protones, para cáncer de mama, permiten el uso de haces dirigidos de manera directa al objetivo, en lugar de tangencialmente. La caída abrupta de dosis, permite la cobertura de todas las áreas objetivo, incluso tratamiento a CMI, con poca o ninguna dosis a corazón. Se ha demostrado una mediana de dosis cardíaca < 1 Gy, incluso tratando CMI.⁶⁷ La dosis a la arteria descendente anterior izquierda, pulmón ipsilateral y contralateral también puede reducirse al máximo. Se ha reportado disminución de dosis de 50% comparado con 3D conformal.^{68, 67}

Comparado con IMRT, la terapia de protones también administra significativamente menos dosis de radiación de baja dosis (V5, V10), con una reducción de dosis similares de radiación de moderada a alta (V20, V40).^{69, 70} La terapia de protones también elimina la dosis contralateral de mama / pared costal y da como resultado la dosis integral más baja a tejido sano, de todas las técnicas; sin embargo no existen resultados de toxicidad a largo plazo.⁶⁷

Radioterapia de intensidad Modulada (IMRT)

Representa uno de los más importantes avances en radioterapia en años recientes. Es una forma avanzada de radioterapia conformal tridimensional, de gran utilidad, para el tratamiento de volúmenes cóncavos o de formas complejas, y/o en cercanía de estructuras radiosensibles.⁸⁴

Tiene dos características claves comparada con la radioterapia conformal:

- Intensidad de los haces de radiación no uniformes
- Planeación inversa computarizada

La intensidad variable de radiación consiste en que cada haz se subdivide en cientos de haces, con un nivel de intensidad individual, permitiendo diseñar patrones muy complejos de haces de radiación que pueden generar una distribución de dosis altamente conformada, permitiendo una forma precisa a un objetivo curvo, así; como preservar mejor el tejido sano. El beneficio dosimétrico se observa comparativamente en el histograma dosis volumen.⁸⁴ IMRT emplea un programa informático avanzado para mapear con precisión su dosis de radiación tridimensional, con sistema de planeación inversa, según el tamaño, forma y ubicación del tumor de mama. Se dirige la radiación al tumor y modula la intensidad de los rayos de radiación con precisión láser, lo que ayuda a preservar el tejido sano que rodea el tumor. Ésta tecnología permite que la dosis de radiación se adapte a la medida de acuerdo con la forma geométrica exacta de tumor tratar.⁴¹ Por otra parte, la radioterapia de intensidad modulada aumenta la dosis integral al tejido sano, por las neoplasias secundarias, en las sobrevivientes a largo plazo.⁴¹

En cáncer de mama con radioterapia de intensidad modulada se utilizan múltiples campos de radiación (usualmente de 5-7), permitiendo lograr alta conformidad de distribución de dosis al PTV y cobertura.⁶⁴

Ventajas de IMRT

- Mejoría la conformidad en volúmenes cóncavos
- Puede producir dosis de in-homogeneidad intencional, por ejemplo en áreas donde se desea no otorgar más dosis a áreas de riesgo.
- Aumenta la preservación de tejido sano
- Permite la escalamiento de dosis
- Puede compensar falta de tejido

Desventajas de la IMRT

- Aumento de tiempo clínico para el contorno de volumen objetivo y órganos
- Requiere de un programa extenso de control de calidad

- Mayor tiempo de tratamiento en el equipo
- Mayor tiempo de planeación (inicialmente)
- Aumento en dosis de radiación corporal.

Planeación inversa en IMRT

Se especifica los resultados deseables del plan, en términos de dosis tumoral, y las restricciones a estructuras normales; el sistema de cómputo ajusta la intensidad de los haces para encontrar la mejor configuración o arreglo al plan deseado. Cada haz es trazado a través del paciente produciendo una distribución de dosis inicial, un ligero cambio es realizado en el peso de haces de radiación y estas alteraciones es aceptada si los resultados mejoran la distribución, este proceso es repetido para todos los haces durante un ciclo y debe resultar en mejora del plan. Este proceso es repetido por varios ciclos hasta no se visible alguna mejora. Esto resulta en una intensidad óptima hasta lograr la distribución de dosis indicada. Con la experiencia los tiempos totales de planeación pueden ser reducidos en centros que desarrollan arreglos de campo estándar para su uso en sitios de tumores particulares. Frecuentemente es necesario dividir los tratamientos en varias fases, cada uno el cual tiene diferentes arreglos de campos. IMRT permite la asignación de diferentes objetivos de dosis, creando intencionadamente distribución de dosis inhomogénea. Es posible sobreimpresión simultánea, permitiendo que el paciente sea tratado en una sola fase. Esta técnica simultaneous modulate accelerated RT (SMART), es muy eficiente para planear y otorgar, logrando aumentar la dosis al tumor, disminuyendo el tiempo total de tratamiento.⁸⁴

MLC Dinámico

Con MLC de IMRT dinámico, las hojas están en movimiento continuo, durante el tratamiento de cada campo, la variación de la velocidad y la distancia entre las hojas entrega la intensidad de radiación deseada al punto a tratar. Esto puede producir distribuciones de dosis mejor conformadas, de mayor utilidad, para problemas complejos. Este método continúa administrando radiación mientras el MLC está en el haz, produciendo más fugas y aumentando la dosis corporal total.⁸⁴

n. Toxicidad en IMRT

La neumonitis post radiación es uno de los efectos secundarios más comunes seguido de radioterapia postmastectomía; la frecuencia de neumonitis ha sido reportada de 1-7% posterior a tratamiento con radioterapia local, e irradiación ganglionar a dosis totales de 45 a 50 Gy con técnica convencional; para pacientes tratados con radioterapia 3D, el volumen que recibe 20 Gy, (V20), se ha correlacionado con la predicción de riesgo de neumonitis post radiación sintomática, no hay dosis absoluta segura que no se presente neumonitis.^{99,100, 103} En un estudio realizado sobre 169 pacientes con cáncer de mama, con radioterapia postmastectomía; el V20 y V30 de pulmón ipsilateral, fueron significativamente más altos ($p < 0,001$) en el grupo de 3DCRT $32\% \pm 6$ y $22\% \pm 5$, que en el grupo IMRT

(29% \pm 2 y 21% \pm 2); y la Incidencia de neumonitis por radiación de grado ≥ 2 fue de 23.1% en el grupo de 3DCRT vs 6.4% en el grupo de IMRT, sin alcanzar diferencia significativa.⁴⁰

Tomoterapia

La radioterapia de intensidad modulada se puede entregar con un haz de ventilador, similar a la exploración por tomografía. El haz de radiación se colima en una rendija estrecha y luego se modifica con hojas en movimiento a medida que el pórtico gira alrededor del paciente. Siendo una opción de tratamiento para volúmenes grandes.⁸⁴

Imagen e IMRT

Localización tumoral

La identificación precisa del tumor, se vuelve esencial con IMRT a medida que el volumen irradiado se alinea tan estrechamente con el volumen objetivo. La tomografía computarizada es la modalidad de imagen estándar para la planeación de radioterapia. La principal limitación de la tomografía computada, es que no siempre puede identificar el tumor adecuadamente y se necesitan otras modalidades de imagen para proporcionar información adicional. Tal es el caso resonancia magnética que se utiliza cada vez más para la estadificación de tumores pélvicos, cabeza y cuello y cerebrales, debido al excelente contraste de los tejidos blandos. Sin embargo, alguna de sus desventajas es la distorsión geométrica y la falta de información sobre densidad de electrones. Otras técnicas de imagen, como son las funcionales, PET/CT, SPECT, también son herramientas para la planeación del tratamiento, ya que brindan información valiosa sobre la fisiología del tumor. El PET/CT puede usarse con diferentes marcadores para evaluar la afectación ganglionar microscópica y para definir áreas hipóxicas o significativamente proliferativas dentro del tumor, que podrían requerir sobreimpresión. Sin embargo, estas modalidades tienen una resolución espacial deficiente y deben combinarse con imágenes de tomografía para la planeación de radioterapia.⁸⁴

Fusión de imagen

La fusión de imagen son técnicas utilizadas para ayudar a la localización del tumor. Se superponen diferentes modalidades de imagen mediante el uso de puntos de referencia internos o mediante la comparación de voxel a voxel. Algunas de las modalidades que frecuentemente se utilizan son PET/CT y resonancia magnética.⁸⁵

Movimiento del tumor y del paciente en IMRT

El volumen objetivo planeado debe garantizar la cobertura de toda la enfermedad a lo largo del tratamiento, y por lo tanto, debe tener en cuenta todos los movimientos probables; tanto del tumor como del paciente. Convencionalmente, se agrega un

margen al volumen definido radiológicamente de la enfermedad macroscópica y las áreas consideradas en riesgo de diseminación microscópica. El margen debe contemplar, tanto la variación diaria de configuración del paciente, como el movimiento del órgano interno. Un margen inadecuado conducirá a sobredosis del tumor y/o una sobredosis de los órganos en riesgo. El movimiento del paciente o del tumor es de particular importancia en IMRT y se necesita cuidado adicional para limitar el movimiento del paciente, con la inmovilización reproducible del paciente.⁸⁴

El movimiento del tumor entre las fracciones diarias es significativo para muchos sitios tumorales. En cáncer de próstata se ha reportado que la próstata puede moverse hasta 2 cm entre tratamientos y que la posición depende del llenado rectal.⁸⁶

La guía por imagen puede mejorar la precisión geométrica ajustando los campos a la posición diaria del objetivo a tratar. Un abordaje prometedor es el cone beam CT del acelerador lineal, en el que un sistema de imagen de kilovoltaje es integrado al acelerador lineal, una reconstrucción tomográfica del volumen se realiza antes del tratamiento, y una corrección puede ser realizada para la posición y la colocación. Su uso rutinario lo hace impráctico debido al tiempo requerido mayor de uso de los equipos. Un sistema de imágenes de kilovoltaje está integrado en el acelerador lineal. Se realiza una reconstrucción tomográfica del volumen antes del tratamiento, y se puede hacer una corrección tanto para la posición de destino como para el error de configuración. En la actualidad, el uso rutinario lo hace impráctico en algunos centros, debido a un mayor tiempo requerido del equipo.⁸⁷

VMAT® (Volumetric Modulated Arc Therapy)

VMAT® es una nueva extensión de IMRT convencional, en el que la que se entrega la radiación continua en arco, conforme rota el gantry alrededor del paciente. Se pueden ajustar parámetros durante la entrega de radiación como son, forma del haz de radiación, orientación, tasa de dosis y tasa de rotación del gantry. Con ésta técnica se pueden alcanzar altos índices de conformidad, a expensas de exposición de dosis bajas de radiación al tejido sano, y requiere menos tiempo de tratamiento. VMAT® es el antecesor de RapidArc™ (Varian Medical System).^{71,72}

Evidencia de tratamientos con IMRT y VMAT® en cobertura a volumen a tratar y dosis a órganos de riesgo.

Popescu et. al; encontró asociación de volumen de corazón que recibe 5 Gy, con riesgo incrementado de enfermedad cardíaca, suele ser mayor con IMRT que con 3D conformal.⁷² En un estudio Johansen et. al; predijo un riesgo incrementado de cáncer de mama contralateral con IMRT comparado con 3D conformal, pero no con VMAT®.⁷³

Boman E; et. al, comparó VMAT® y 3D conformal, reportando mayores índices de conformidad con VMAT®, pero con aumento de dosis a la mama contralateral y

pulmonar comprado con 3D.⁷⁴ Cinco estudios aleatorizados compararon IMRT y 2D o 3D; demostraron reducción en radiodermatitis aguda a favor de IMRT, sin embargo se requiere seguimiento a largo plazo, para determinar riesgo beneficio, en aumento de segundas neoplasias malignas y/o enfermedades del corazón.^{75,76,77,78,79}

RapidArc™

El tratamiento de terapia modulada de arco volumétrica en forma de RapidArc™, de igual forma ha sido investigado, en diferentes escenarios como son: en tratamiento de irradiación a mama completa, irradiación parcial a mama, en sobreimpresión, y finalmente, para valorar el riesgo de inducción neoplasias secundarias; todos los estudios concluyen, que es muy claro el potencial favorable, de RapidArc™ en los grupos de pacientes analizados, y esta técnica ha sido adoptada en algunas instituciones de forma rutinaria.⁴⁵ RapidArc™ es una modalidad efectiva, en el tratamiento a pacientes con cáncer de mama, a pared torácica, con una mejor cobertura al PTV, y mejor preservación de órganos en riesgo ipsilaterales, y con aceptable compromiso a los órganos contralaterales; como la dosis a la mama contralateral de dosis media de 1 Gy para radioterapia conformal, de 3-4 Gy para IMRT y VMAT® se ha reportado. Utilizando dos semi-arcos de VMAT® tangenciales, se podría mostrar que la dosis media a la mama contralateral puede ser reducida hasta menos de 1 Gy en VMAT®.⁴⁵

Krueguer et. al, reportó dosis media a pulmón contralateral de 5.8 ± 1.8 Gy para planes de IMRT de 9 campos, mientras que en el estudio de Subramaniam S; et. al; dosis media a pulmón contralateral con VMAT® menor de 1 Gy y menor de 2 Gy.^{50,45} Semi-arcos de VMAT® tangenciales han reportado tener ventajas, en reducir dosis de irradiación, especialmente a corazón y estructuras contralaterales, sacrificando poca cobertura al PTV, y homogeneidad; un segmento de arco de VMAT® provee mejor dosis de conformación y puede ser una ventaja en mamas grandes o en pacientes con tórax en tonel ó anatomía desfavorable; diferentes características deben ser tomadas en cuenta, como edad del paciente y geometría anatómica, para determinar la técnica a utilizar.⁴⁵

La toxicidad esofágica se ha correlacionado con dosis medias mayores de 34 Gy.⁴⁹ Resultados de estudios que comparan VMAT® e IMRT han obtenido límites de dosis menores ($D_{\text{osis media}} < 31.5$ Gy). Sin embargo, volúmenes blanco en pacientes obesas o con mamas grandes se encontró correlación con dosis media, mayores al esófago comparado con mamas de tamaño normal, debido a la geometría desfavorable.⁴⁹

Pasler et. al; reportó reducción en tiempo de tratamiento y en unidades monitor, a favor de VMAT® sobre IMRT. Tiempo menor de 2 minutos comparado con 8 minutos en IMRT y reducción de unidades monitor hasta en un 90%. VMAT® puede alcanzar calidad similar de plan, mientras se disminuye el tiempo de tratamiento.⁵⁰

o. Pasos de procedimiento de radioterapia

Evaluación clínica completa y etapificación

El médico radio-oncólogo realiza la historia clínica completa del paciente, en donde revisa, el tamaño tumoral, la etapa clínica, el tipo histológico, el tipo de cirugía, los factores pronósticos del paciente y del tumor; realiza una exploración clínica completa, colocando el registro en el expediente clínico, así como los estudios de extensión; con todas las características antes mencionadas el médico determina si el paciente es candidato a recibir tratamiento de radioterapia.

Posición de paciente y adquisición de imágenes

Simulación: El médico radio-oncólogo determina el área a tratar; ayudado por el personal técnico y físico, el paciente es inmovilizado con rampa de mama para que la posición sea, lo más reproducible posible durante todo el tratamiento; los pacientes fueron colocados en posición supina con el brazo izquierdo arriba, por encima de la cabeza, con rampa de mama (Civco Breastboard Orange city, Iowa). El paciente es escaneado con cortes axiales de 2.5 mm en tórax, sin contraste. Los límites utilizados frecuentemente en la tomografía son del ángulo de la mastoides a vértebra torácica 12. Se colocan los balines en tres puntos de referencia de acuerdo al área que se pretende tratar. Para adquirir los datos se puede tener el origen de coordenadas DICOM (Digital Imaging and Communication in Medicine), y por medio del dispositivo LAPzero se envía el isocentro determinado por el médico radio-oncólogo de acuerdo a la extensión a tratar. El conjunto de datos (cortes axiales, scout view del área de interés y los datos principales de la simulación) son transferidos al software de planeación del tratamiento. SPT *Monaco* Versión 5.0 disponible en el Centro Médico ABC.

Delineación de volúmenes: Utilizando el sistema de planeación de tratamiento el médico radio-oncólogo con las reconstrucciones coronales o sagitales, delimita los volúmenes de interés sobre las imágenes adquiridas en cortes axiales: el volumen clínico a tratar (CTV), por sus siglas en inglés y el volumen blanco de planeación (Planning Target Volume PTV), agregando los márgenes correspondientes, así como los órganos de riesgo (Organs At Risk, OARs). Para la mayoría de los casos el (CTV) consistió en mama izquierda, ganglios linfáticos I, II y III. El contorneo del CTV de la mama, de la pared torácica y el CTV ganglionar fue realizado de acuerdo The Radiation Oncology Group (RTOG) breast cáncer contouring atlas. El PTV del boost fue definido alrededor de lecho tumoral 10 mm en todas las direcciones, y guiado por las fiduciales colocadas durante la cirugía.

CTV de mama: considerar las referencias clínicas de la mama de la tomografía simulación y el tejido glandular mamario.

Incluir el CTV de la tumorectomía

GTV de la tumorectomía: incluir el seroma y los clips quirúrgicos cuando se dispongan.

CTV de la pared torácica: considerar las referencias clínicas de la pared torácica de la tomografía simulación.

Incorporar las definiciones de consenso de los bordes anatómicos.

Incluir la cicatriz de la mastectomía.

CTV ganglionar: el contorneo depende de la presentación clínica de cada caso.

Considerar las definiciones de consenso de los bordes anatómicos.

El ápex axilar se considera nivel III de la axila.

Mama y pared torácica: casos localmente avanzados (IIB, III) que recibieron quimioterapia neoadyuvante y cirugía conservadora

Límites anatómicos de las regiones ganglionares

Tabla. 5 Límites anatómicos de las regiones ganglionares						
Nivel Ganglionar	Superior	Inferior	Anterior	Posterior	Lateral	Medial
I	Cruce de los vasos axilares borde lateral del pectoral menor	Pectoral mayor inserción de las costillas	Plano de la superficie anterior del pectoral mayor y dorsal ancho	Superficie anterior subescapular	Medial del dorsal ancho	Borde lateral del pectoral menor.
II	Cruce de los vasos axilares borde medial del pectoral menor	Cruce de los vasos axilares borde lateral del pectoral menor	Superficie anterior del musculo pectoral	Costillas + Intercostales	Borde lateral del pectoral menor	Borde medial del pectoral menor
III	Pectoral menor inserción en coracoides	Cruce de los vasos axilares borde lateral	Superficie posterior del pectoral mayor		Borde medial del pectoral menor	Entrada torácica

		del pectoral menor				
Supraclavicular	Superior del cricoides	Vena braquicefálica y unión con la cabeza de la clavícula	Esternocleidomastoideo	Escaleno anterior	Superior lateral de músculo esternocleidomastoideo, inferior de primera costilla/clavícula	Excluir tiroides y tráquea
Cadena mamaria interna	Borde superior de primera costilla	Superior de cuarta costilla				

Tomado de Radiation Therapy Oncology Group. RTOG Breast Cancer Contouring Atlas. <https://www.rtog.org/CoreLab/ContouringAtlases/BreastCancerAtlas.aspx>. Accessed May 23, 2014.

Selección provisional de los haces de radiación y cálculo de dosis: Utilizando el sistema de planeación, el físico médico, determina los diferentes campos de radiación, para conseguir una dosis homogénea sobre los volúmenes. Para elegir las distintas conformaciones de haz necesarias, se utilizan imágenes del contorno del volumen tumoral visto desde la fuente de radiación siguiendo la dirección del eje del haz (Beam Eye View, BEV). Posteriormente se procede al cálculo de la distribución de dosis absorbida seleccionando el modelo de cálculo en función de la geometría del paciente, las heterogeneidades, la disposición de los haces; para ello cada sistema de planeación dispone de algoritmos de cálculo que permiten según la necesidad propia escoger el que mejor convenga.

Comparación de distribuciones de dosis y elección del plan óptimo: La distribución de dosis correspondiente a la técnica inicial es evaluada a partir de su representación tridimensional sobre los volúmenes o representación bidimensional sobre cortes, utilizando valores de dosis en determinados puntos o mediante la representación de histogramas dosis-volumen (DVH's) que permitan relacionar la

dosis y el volumen en cada uno de los volúmenes de interés, especialmente en el PTV y en los órganos de riesgo.

Cálculo completo y representación del plan seleccionado: se realiza el cálculo de la distribución de dosis en todo el volumen irradiado, obteniendo los valores de dosis absoluta y los histogramas dosis-volumen correspondientes al PTV y a los órganos de riesgo de acuerdo con las recomendaciones ICRU 50 y las representaciones tanto 2D como 3D significativas, así como el cálculo de las Unidades monitor (UM) para la dosis prescrita, datos todos ellos que figuraran en el informe dosimétrico, junto con la localización del isocentro respecto al sistema de referencia del paciente.

p. Verificación del tratamiento

Se realiza una reconstrucción tomográfica o de placas ortogonales del volumen o estructuras óseas del paciente antes del tratamiento, en planes de VMAT y/o IMRT o en 3D y se puede hacer una corrección de la posición o de configuración.

Índice de Conformidad (IC)

De utilidad para determinar la calidad de la conformación del plan de tratamiento de radioterapia, definido por el volumen tratado, entre el volumen del PTV.

$$IC = \frac{V_T}{V_{PTV}}$$

Un índice de conformación igual a 1 corresponde a una conformación ideal, mientras que un índice de conformación mayor que 1, indica que el volumen irradiado es mayor que el volumen blanco, e incluye tejidos sanos. Si el índice de conformación es menor a 1 significa que el volumen blanco está solo parcialmente irradiado. Si el índice de conformación es mayor a 1 y menor que 2 el tratamiento cumple con el plan de tratamiento. Si el IC es mayor a 2 y menor de 2.5, el IC es mayor a 0.9 y menor que 1, se dice que afecta el protocolo pero en pequeña proporción, si el índice de conformación es menor a 0.9 o es mayor a 2.5 viola el protocolo completamente. El rango del índice de conformación ha sido definido para determinar la calidad de conformación. El índice de conformación solo, por lo tanto, no puede proporcionar ninguna información práctica. Con este índice, el cumplimiento del plan de tratamiento debe ser evaluado por la visualización de secciones de CT y de los histogramas de dosis-volumen.⁹⁴

Índice de Homogeneidad (IH)

Es una medida de las diferencias de dosis dentro del blanco tumoral, dependiendo de la dosis máxima; describe la uniformidad de la dosis dentro de un volumen tratado y es directamente calculado, definido por la ecuación.⁹³

$$HI = \frac{D_{2\%} - D_{98\%}}{D_{50\%}}$$

$$IH = \frac{D_{m\acute{a}x}}{D_{pres}}$$

Se mencionan valores entre 0,7 y 1 como valor óptimo, un IH menor o igual a 2, se considera que cumple con el protocolo, IH mayor a 2 y menor a 2.5 la violación del protocolo se considera menor, un IH mayor a 2.5, viola el protocolo completamente.^{93,48}

Costo estimado de radioterapia de intensidad modulada y radioterapia 3D conformal

En México la radioterapia 3D conformal es la técnica más comúnmente utilizada, pero la IMRT.

Hasta la fecha son insuficientes las estimaciones actualizadas del costo de la radioterapia Activity-based costing (ABC) se ha promovido como al forma óptima de determinar el costo real de la radioterapia.¹⁰⁴

Se resumen las características del A Activity-based costing con sus siglas en ingles ABC.¹⁰⁵

Actividad	Costos incluidos
1.-Consulta	Radio-oncólogo, enfermera, inserción de semillas de oro
2.-Tomografía simulación	Terapista, tomógrafo simulador, sistema de inmovilización, sistema de información (manejo del paciente).
3.-Dosimetría	Terapista, sistema de planeación, radio-oncólogo, sistema de información (manejo del paciente).
4.-Física QA	Físico, físicos asociados (solo en IMRT), equipo especializado de QA (solo en IMRT), sistema de planeación, sistema de información (manejo del paciente)

5.-Tratamiento QA y entrega de tratamiento, visitas de revisión.	Técnico radioterapeuta, acelerador lineal, radio-oncólogo, enfermera, sistemas de información (manejo del paciente, verificación y registro)
6.-Infraestructura y soporte	Administración de hospital, servicios de construcción, lavandería, registros médicos, porteros, trabajo social, nutrición clínica, servicios públicos, limpieza.

El tratamiento de intensidad modulada, se ha encontrado con mayor costo comparado con 3D conformal en cáncer de próstata, siendo de \$12,834 dólares contra \$12,452 dólares; con un incremento de \$381; en cáncer de cabeza y cuello de \$14,155 dólares con IMRT contra \$12,536 dólares por paciente, con un incremento de \$1,619 dólares y en cáncer de mama de \$8,853 dólares contra \$8,659 dólares, con un incremento de \$193.¹⁰⁵

La radioterapia de intensidad modulada, requiere más recursos que la radioterapia 3D conformal, en cuanto a dosimetría y en QA de los físicos, en todas las localizaciones del cáncer; en cáncer de cabeza y cuello, requiere más recursos en la preparación del tratamiento, entrega de tratamiento y visitas a revisión. En estos se han considerado los costos de los médicos, costo del capital (adquisición y construcción) de los aceleradores lineales y de los tomógrafos simuladores. Se ha reportado que hay aumento en el tiempo requerido para dosimetría y la QA física.¹⁰⁵

Aumentar la cantidad de tiempo requerido para la dosimetría (caso base: 2,5 horas; sensibilidad: 3,75 horas) y control de calidad físico (caso base: 0,5 horas; sensibilidad: 2 horas) para que la IMRT refleje la curva de aprendizaje de la implementación inicial, aumentó el costo incremental de tratamiento para el cáncer de próstata (\$ 381 frente a \$ 816).¹⁰⁵

La adición de VMAT® a la IMRT, reduce los minutos por fracción y el tiempo total de tratamiento (caso base: 9,75 horas; VMAT®: 6,5 horas), reduce significativamente el costo incremental de hacer que la IMRT ahorre costos en el cáncer de próstata (caso base: \$ 381; VMAT®: - \$ 1,773). Se encontraron resultados similares en el cáncer de mama y en los cánceres de cabeza y cuello.¹⁰⁵

En este estudio se concluye que IMRT generalmente es más costoso que la 3D conformal, y el costo por paciente fue variable, dependiendo del sitio de la enfermedad. El incorporar VMAT® redujo los tiempos de tratamiento que se convierten en ahorros comparado con 3D conformal.¹⁰⁵

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

II. Argumentación

El cáncer de mama es el cáncer de mayor prevalencia en México y causa principal de muerte oncológica entre las mujeres mayores de 25 años. Su incidencia ha aumentado constantemente durante las últimas décadas. En México desafortunadamente, la mayoría de las pacientes se diagnostican en etapas localmente avanzadas, lo que aumenta la mortalidad y el costo de tratamiento.¹¹

Surge la necesidad de comparar nuevas tecnologías y su aplicación a nuevas técnicas de tratamiento de radioterapia, que pueden aumentar la precisión, permitiendo escalar dosis en tratamiento otorgado y disminuir la dosis a los órganos de riesgo. Este estudio evaluará la dosimetría en pacientes con radioterapia adyuvante, posterior a cirugía conservadora en mama izquierda y posterior a mastectomía radical izquierda; ambas con irradiación ganglionar nodal, entre las diferentes planes de modalidades de radioterapia, VMAT®, IMRT y 3D conformal. Se llevará a cabo una comparación entre índice de homogeneidad, índice de conformidad, y comparaciones dosimétricas del PTV y órganos de riesgo.

Al irradiar la pared torácica ipsilateral y la región supraclavicular, la RT post mastectomía radical modificada, en cáncer de mama izquierdo, conduce inevitablemente a irradiación de corazón, pulmón ipsilateral y otros órganos en riesgo, con posibles efectos adversos a largo plazo^{80,42}. Debido a que la anatomía de la pared torácica, es muy diferente a la de la mama, es primordial estudiar que técnica podría ofrecer mejores beneficios dosimétricos.³⁹

Se ha reportado beneficio dosimétrico con IMRT, comparado con 3D conformal en irradiación a toda la mama, en pacientes con cáncer de mama etapa temprana, resultando en dosis más bajas a pulmón ipsilateral, pulmón contralateral, mama contralateral, corazón y arteria descendente anterior izquierda.³⁸ Así mismo, en etapa temprana, la RT conformal, se ha comparado con IMRT técnica de 4 campos y se reportó mejor cobertura a PTV, mejor dosis integral, menor dosis a órganos en riesgo, menor dosis a tejido sano, a favor de radioterapia con intensidad modulada.³⁹

La cobertura adecuada de dosis al PTV, es fundamental para lograr el control local de la enfermedad. La homogeneidad de dosis, puede influir en la radioterapia por puntos calientes que frecuentemente provocan radiodermatitis aguda severa, durante el tratamiento; y que puede contribuir efectos adversos tardíos, clínicamente significativos^{81,82,83}

III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿El índice de conformidad e índice de homogeneidad al PTV y los parámetros dosimétricos de órganos de riesgo serán equiparables, entre diferentes técnicas de radioterapia externa de intensidad modulada (VMAT® e IMRT), y la técnica 3D conformal, en pacientes con cáncer de mama izquierda tratadas quirúrgicamente con cirugía conservadora o mastectomía radical, que recibieron radioterapia a mama o parrilla costal, e irradiación a regiones ganglionares, en el Centro Médico ABC durante del periodo comprendido de enero de 2016 a diciembre de 2018?

IV. JUSTIFICACIÓN

Se requieren evaluaciones dosimétricas, de nuevas tecnologías de radioterapia externa de intensidad modulada, en pacientes con cáncer de mama izquierda y hacer la propia experiencia en nuestro país, para determinar cuáles son las mejores técnicas de radioterapia en estas pacientes, con el objetivo de proporcionar el mejor tratamiento de radioterapia disponible, con un óptimo control oncológico y disminuir la toxicidad, a corto y a largo plazo.⁴²

La IMRT, ha demostrado ser superior a la radioterapia 3D conformal, en diferentes sitios anatómicos, como cabeza y cuello, sistema nervioso central, pulmón, próstata. En el caso de irradiación de la pared torácica; el pulmón y el corazón siguen siendo los dos órganos vitales más importantes, y de mayor relevancia, debido a que, gran mayoría de agentes quimioterápicos, utilizados para el tratamiento en cáncer de mama, (antracíclicos, taxanos y Trastuzumab), poseen potencial cardiotóxico.⁴⁰

Científica

Se pretende demostrar y analizar si la técnica VMAT® es equiparable a la técnica IMRT y a la técnica 3D conformada, con respecto a índice de homogeneidad, índice de conformidad y parámetros dosimétricos, en pacientes con cáncer de mama que reciben radioterapia a mama izquierda y áreas ganglionares.

Sociales

Resaltar si las nuevas técnicas de radioterapia de intensidad modulada, podrían tener un impacto dosimétrico, con menos efectos secundarios a corto y a largo plazo en pacientes con cáncer de mama izquierda, que reciben radioterapia a la mama y áreas ganglionares; comparado con la radioterapia conformal; y su probable impacto en neoplasias secundarias.

Económicas

Resaltar si existe costo-beneficio de otorgar tratamiento de radioterapia de intensidad modulada, técnica VMAT® o IMRT comparado con técnica 3D conformal, de los efectos secundarios agudos y tardíos, evaluación dosimétrica, en pacientes con cáncer de mama izquierda que reciben irradiación a mama y áreas ganglionares; ya que para la población mexicana no se encuentra ampliamente disponibles los tratamientos con radioterapia de intensidad modulada (IMRT, VMAT®).

Académicas

Es necesario documentar y evaluar los resultados, de la experiencia institucional en nuestro país, con las nuevas modalidades de radioterapia de intensidad modulada (VMAT e IMRT) en pacientes con cáncer de mama, que reciben radioterapia externa a la mama izquierda y a áreas ganglionares posterior a cirugía conservadora y mastectomía radical.

Se desea obtener el diploma de la especialidad de Radio Oncología, como se estipula en el reglamento interno de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de México.

V. HIPÓTESIS

Hipótesis nula (H0): ¿El índice de conformidad e índice de homogeneidad al PTV y los parámetros dosimétricos a órganos de riesgo serán equiparables entre las nuevas modalidades de radioterapia externa de intensidad modulada (VMAT® e IMRT), y la técnica 3D conformal?

Hipótesis alternativa (H1): ¿El índice de conformidad e índice de homogeneidad al PTV y los parámetros dosimétricos a órganos de riesgo no serán equiparables entre las nuevas modalidades de radioterapia externa de intensidad modulada (VMAT® e IMRT), y la técnica 3D conformal?

a. Unidad de observación: Planes de pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer de mama izquierda que recibieron radioterapia adyuvante, posterior a cirugía conservadora o mastectomía radical remitidos al Centro Médico ABC, del periodo comprendido de enero de 2016 a diciembre de 2018.

b. Variable dependiente

Índice de conformidad, índice de homogeneidad, parámetros dosimétricos de los órganos de riesgo, entre planes de VMAT®, convertidos a IMRT, 3D conformal.

c. Variable independiente

Técnica de VMAT®, IMRT, 3D conformal.

e. Estratificación de grupos

- 1) **Grupo I:** Parámetros dosimétricos en planes de pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer de mama izquierda, que recibieron radioterapia, a mama o parrilla costal, e irradiación a regiones ganglionares, posterior a cirugía conservadora o mastectomía radical, respectivamente, tratados con VMAT®.
- 2) **Grupo II:** Parámetros dosimétricos en planes de pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer de mama izquierda, que recibieron radioterapia, a mama o parrilla costal, e irradiación a regiones ganglionares, posterior a cirugía conservadora o mastectomía radical, respectivamente, tratados con VMAT® y evaluados en IMRT.
- 3) **Grupo III:** Parámetros dosimétricos en planes de pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer de mama izquierda, que recibieron radioterapia, a mama o parrilla costal, e irradiación a regiones ganglionares, posterior a cirugía conservadora o mastectomía radical, respectivamente, tratados con VMAT® y evaluados con técnica 3D conformal.

VI. OBJETIVOS

- **Objetivo General**

Comparar el índice de conformidad y de homogeneidad al PTV, comparando las nuevas técnicas de intensidad modulada, en pacientes con cáncer de mama izquierda, que recibieron tratamiento de radioterapia a mama o parrilla costal, e irradiación a regiones ganglionares, en el Centro Médico ABC, del periodo comprendido de enero de 2016 a diciembre de 2018.

Objetivos Específicos:

- Seleccionar pacientes que cumplen con los criterios de inclusión para este estudio y que fueron tratados con VMAT®.
- Convertir los planes realizados de VMAT®, a IMRT y 3D conformal.
- Realizar las mediciones correspondientes en cada grupo:
- Cuantificar y comparar la dosis máxima al PTV medido en Gy entre planes de las técnicas de radioterapia VMAT®, IMRT y 3D conformal.
- Cuantificar y comparar la dosis media al PTV medido en Gy entre planes de las técnicas de radioterapia VMAT®, IMRT y 3D conformal.
- Cuantificar y comparar la dosis media a pulmón ipsilateral medido en Gy entre planes de las técnicas radioterapia VMAT®, IMRT y 3D conformal.
- Cuantificar y comparar el volumen de pulmón ipsilateral que recibe 5 Gy entre planes de las técnicas de radioterapia VMAT®, IMRT y 3D conformal.
- Cuantificar y comparar el volumen de pulmón ipsilateral que recibe 20 Gy entre planes de las técnicas de radioterapia VMAT®, IMRT y 3D conformal.
- Cuantificar y comparar el volumen de pulmón ipsilateral que recibe 5500 Gy entre planes de las técnicas de radioterapia VMAT®, IMRT y 3D conformal.
- Cuantificar y comparar la dosis media a pulmón contralateral medido en Gy entre planes de las técnicas de radioterapia VMAT®, IMRT y 3D conformal.
- Cuantificar y comparar la dosis media a cabeza humeral izquierda, medido en Gy entre planes de las técnicas de radioterapia VMAT®, IMRT y 3D conformal.

- Cuantificar y comparar la dosis media a pulmón contralateral, medido en Gy entre planes de las técnicas de radioterapia VMAT®, IMRT y 3D conformal.
- Cuantificar y comparar dosis media a tejido sano (Body-PTV), medido en Gy, entre planes de las técnicas de radioterapia VMAT®, IMRT y 3D conformal.
- Cuantificar y comparar el volumen de tejido sano (Body-PTV), que recibe 10 Gy, entre planes de las técnicas de radioterapia VMAT®, IMRT y 3D conformal.
- Cuantificar y comparar la dosis media a corazón medido en Gy entre planes de las técnicas de radioterapia VMAT®, IMRT y 3D conformal.
- Cuantificar y comparar el volumen de corazón que recibe 5 Gy entre planes de las técnicas de radioterapia VMAT®, IMRT y 3D conformal.
- Cuantificar y comparar el volumen de corazón que recibe 25 Gy entre planes de las técnicas de radioterapia VMAT®, IMRT y 3D conformal.
- Cuantificar y comparar el volumen de corazón que recibe 40 Gy entre planes de las técnicas de radioterapia VMAT®, IMRT y 3D conformal.
- Cuantificar y comparar el volumen de corazón que recibe 45 Gy entre planes de las técnicas radioterapia VMAT®, IMRT y 3D conformal.
- Cuantificar y comparar la dosis media a esófago, medido en Gy entre planes de las técnicas de radioterapia VMAT®, IMRT y 3D conformal.
- Cuantificar y comparar la dosis máxima a esófago, medido en Gy entre planes de las técnicas de radioterapia VMAT®, IMRT y 3D conformal.
- Cuantificar y comparar la dosis media a piel, medido en Gy entre planes de las técnicas de radioterapia VMAT®, IMRT y 3D conformal.
- Cuantificar y comparar el volumen de piel en porcentaje que recibe 35 Gy, entre planes de las técnicas de radioterapia VMAT®, IMRT y 3D conformal.
- Cuantificar y comparar la dosis que recibe 50 cc de piel, medido en Gy, entre planes de las técnicas de radioterapia VMAT®, IMRT y 3D conformal.
- Cuantificar y comparar la dosis que recibe 100 cc de piel, medido en Gy, entre planes de las técnicas de radioterapia VMAT®, IMRT y 3D conformal.
- Cuantificar y comparar la dosis media a médula espinal, medido en Gy entre planes de las técnicas de radioterapia VMAT®, IMRT y 3D conformal.

- Cuantificar y comparar el volumen que recibe 5 Gy de mama contralateral, entre planes de las técnicas de radioterapia VMAT®, IMRT y 3Dconformal.
- Cuantificar y comparar el volumen que recibe 2 Gy de mama contralateral, entre planes de las técnicas de radioterapia VMAT®, IMRT y 3D conformal.
- Cuantificar y comparar la dosis media a mama contralateral, medido en Gy entre planes de las técnicas de radioterapia VMAT®, IMRT y 3D conformal.
- Cuantificar y comparar dosis media a arteria descendente anterior izquierda medido en Gy, entre planes de las técnicas de radioterapia VMAT®, IMRT y 3D conformal.
- Cuantificar y comprara dosis máxima a arteria descendente anterior izquierda medido en Gy, entre las tres técnicas de radioterapia VMAT®, IMRT y 3D conformal.
- Cuantificar y comparar las unidades monitor, entre planes de las técnicas de radioterapia VMAT®, IMRT y 3D conformal.
- Cuantificar y comparar los parámetros dosimétricos de las nuevas modalidades de radioterapia de intensidad modulada VMAT® e IMRT Grupo I y II.

VII. METODOLOGÍA

- **Diseño del Estudio**

Tipo de Estudio: El presente estudio de investigación es retrospectivo, transversal, descriptivo, comparativo, y de tres grupos conformados de acuerdo a planes de VMAT® y su transformación a planes de IMRT y 3D conformal.

Ámbito: Área de Radioterapia del Centro Médico ABC Ciudad de México.

Operacionalización del universo de trabajo

Población: La población objetivo incluirá a planes de tratamiento de radioterapia de pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer de mama izquierda, que recibieron tratamiento de radioterapia a mama o parrilla costal, más irradiación ganglionar regional, posterior a cirugía conservadora o mastectomía total, respectivamente, tratados con VMAT®, remitidos al área de radioterapia del Centro Médico ABC Observatorio.

Tamaño de la muestra: se utilizará la técnica de muestreo consecutivo no aleatorizado, en el cual se incluirán el total de pacientes tratados con VMAT® en el departamento de radioterapia del Centro Médico ABC, con diagnóstico confirmado de cáncer de mama izquierda, que cumplan con los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, en el periodo comprendido de enero de 2016 a diciembre de 2018. Se define que para este estudio 25 pacientes son suficientes.

VIII. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Se incluirán planes de pacientes de manera consecutiva, que cuenten con los siguientes criterios de inclusión:
- pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer de mama izquierda de entre 18 y 90 años de edad.
- pacientes que recibieron tratamiento con radioterapia técnica VMAT®, a mama izquierda o parrilla costal izquierda, más irradiación a regiones ganglionares.
- pacientes post operadas con cirugía conservadora o mastectomía radical.
- pacientes que recibieron tratamiento del periodo comprendido de enero de 2016 a diciembre de 2018.
- planes de pacientes que cuenten con características clínicas y variables del tumor necesarias para realizar esta investigación.

VIII.1 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Planes de pacientes que no se puedan reproducir y cargar entre los diferentes programas de planeación Pinnacle y Mónaco, para la comparación de planes.
- Pacientes que no cuenten con características clínicas y variables del tumor, necesarias para realizar esta investigación.
- Planes de pacientes que no se puedan determinar los parámetros dosimétricos.
- Planes de pacientes que no cuenten con todos los criterios de inclusión de esta investigación.

IX. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLES DE IDENTIFICACIÓN DE GRUPO	DEFINICIÓN TEORICA	DEFINICIÓN OPERACIONAL	NIVEL DE MEDICIÓN	INDICADORES
Grupo de Edad	Conjunto de personas de acuerdo al Intervalo de tiempo desde la fecha de nacimiento a la fecha del diagnóstico.	Intervalo de tiempo, desde la fecha de nacimiento de la paciente, hasta el diagnóstico, obtenido del expediente clínico.	Cuantitativa discreta	0= <35 años 1= 35-45 años 2= 46-55 años 3= 56-65 años 4= >65 años
Menopausia	Cese permanente de la menstruación, disminución en la síntesis ovárica de estrógenos	Amenorrea por 12 meses o más en ausencia de quimioterapia, tamoxifen, tomerifene, supresión ovárica; y FSH u estradiol en valores postmenopáusicos.	Cuantitativa bimodal	0=postmenopáusica 1=pre menopáusica
Tamaño tumoral	Medida del tumor en centímetros en su eje mayor al diagnóstico, factor pronóstico independiente, predice invasión ganglionar y tasas recurrencia.	se obtendrá del reporte de patología, y clasificado según AJCC TNM 2010.	Cualitativa categórica	Medido en centímetros T1=0 T2=1 T3=2 T4=3 Tx=4
N	Número de ganglios	Utilizando TNM AJCC, 2010.	Cuantitativa categórica	N0=0 N1=1

	positivos tomado del reporte de patología			N2=2 N3=3 Nx=4
M	Tumor que se ha diseminado desde el tumor primario a otros órganos	Utilizando TNM AJCC, 2010.	Cuantitativa categórica	M0= sin metástasis a distancia M1= metástasis a distancia (órgano)
Etapa clínica	Estadio clínico de acuerdo a TNM AJCC, 2010.	En base a la exploración física inicial y los estudios de gabinete, se clasificará la Etapa Clínica Utilizando TNM AJCC, 2010.	Cuantitativa categórica	0=IA 1=IB 2=IIA 3=IIB 4=IIIA 5=IIIB 6=IIIC 7=IV 8=No etapificable
Tipo histológico	Elementos histológicos que están implicados en la transformación neoplásica.	Elementos histológicos que están implicados en la transformación neoplásica.	Cualitativa categórica	0=Ductal invasor 1=Lobulillar invasor 2= otro 3= mixto
Permeación Linfovascular	Émbolos tumoraes dentro de los vasos linfáticos, arterial o venoso. Marcador pronóstico de supervivencia(pobre pronóstico) si está presente	Penetración de células neoplásicas en la luz de un vaso arterial, venoso o linfático.	Cualitativa categórica	0=presente 1=ausente 2=sin reporte
Grado de diferenciación	Características morfológicas (formación tubular,	Asignado valores de 1,2 o 3 a cada característica y	Cuantitativa categórica	0=Grado I 1=Grado II 2=Grado III

	pleomorfismo nuclear y conteo mitótico) medidas por sistema de Elston-Ellis modificado de Scraft-Bloom-Richardson	con la suma de ellos se obtiene, 3-5 grado I, 6-7 grado II, 8-9 grado III. se asocia con la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.		3=sin reporte
Her2/neu IHQ	Proteína transmembrana con actividad de tirosina cinasa, codificada por el gen C-erb-2 determinada por IHQ.		Cualitativa categórica	0=negativo(0/1+) 1=Borderline (2+) 2=positivo (3+) 3=sin reporte
HER2/neu determinado por FISH, ISH o CISH	Proteína transmembrana de 185 kD con actividad de tirosina cinasa, codificada por el gen C-erb-2 determinada por IHQ, en casos dudosos obtenida por FISH, CISH, ISH.	Se obtendrá del informe patológico.	Cualitativa binomial	0=Positivo 1=Negativo 2= sin reporte
Quimioterapia Neoadyuvante o adyuvante	Tratamiento con agentes quimioterapéuticos.	Tratamiento citotóxico administrado.	Cualitativa categórica	0=8 Ciclos 1=Menor de 8 ciclos 2=sin quimioterapia 3=sin reporte
VARIABLE INDEPENDIENTE				
Tratamiento de	Tratamiento con radiación ionizante	Dosis total y número de fracciones al	Cualitativa binomial	50 Gy/25 Fx =0

Radioterapia Externa		volumen a tratar.		Otro=1
Índice de Conformidad	De utilidad para determinar la calidad de la conformación del plan de tratamiento de radioterapia	Definido por el volumen tratado, entre el volumen a planear; 1 es el valor óptimo.	Cuantitativa continua	
Índice de Homogeneidad	Medida de las diferencias de dosis dentro del blanco tumoral, dependiendo de la dosis máxima.	entre 0,7 y 1 es el valor óptimo.	Cuantitativa continua	
Dosis máxima a PTV	Dosis máxima al PTV	Medido en Grays en el sistema de planeación de las diferentes técnicas de radioterapia	Cuantitativa continua	Dosis en cGy
Dosis media al PTV	Dosis media al PTV	Medido en Grays en el sistema de planeación de las diferentes técnicas de radioterapia	Cuantitativa continua	Dosis en cGy
Dosis media a pulmón ipsilateral	Dosis media a pulmón ipsilateral	Medido en Grays en el sistema de planeación de las diferentes técnicas de radioterapia	Cuantitativa continua	Dosis en cGy
Cuantificar y comparar V5, V20, V55 de pulmón	Volumen que recibe la dosis medida en Gray de	Volumen medido en el sistema de planeación de	Cuantitativa continua	Porcentaje de volumen que recibe las

ipsilateral, medido en Gy entre las tres modalidades de radioterapia	pulmón ipsilateral	las diferentes técnicas de radioterapia		diferentes dosis
Dosis media pulmón contralateral	Dosis media a pulmón contralateral medido en Gray	Medido en Grays en el sistema de planeación de las diferentes técnicas de radioterapia	Cuantitativa continua	Dosis en cGy
Dosis media a corazón	Dosis media de a corazón medido en Gray	Medido en Grays en el sistema de planeación de las diferentes técnicas de radioterapia	Cuantitativa continua	Dosis en cGy
Dosis a corazón V5, V25, V45	Volumen que recibe la dosis medida en Gray de corazón.	Medido en el sistema de planeación de las diferentes técnicas de radioterapia	Cuantitativa continua	Porcentaje de volumen de corazón que recibe las diferentes dosis
Dosis media a mama contralateral	Dosis media a mama contralateral medida en Gray	Medido en el sistema de planeación de las diferentes técnicas de radioterapia	Cuantitativa continua	Dosis en cGy
V2 a mama contralateral	Volumen que recibe dosis de 2Gy en mama contralateral	Medido en el sistema de planeación de las técnicas de radioterapia	Cuantitativa continua	Porcentaje de volumen de mama contralateral que recibe 2Gy
V5 a mama contralateral	Volumen que recibe dosis de 5 Gy en mama contralateral	Medido en el sistema de planeación de las diferentes técnicas de radioterapia	Cuantitativa continua	Porcentaje de volumen de mama contralateral que recibe 5 Gy

Número de campos utilizados en IMRT.	Número de campos de radiación utilizados, tomados del plan de intensidad modulada.	Obtenido en el sistema de planeación en los planes de IMRT	Cuantitativa binomial	0=4 ó menos 1= más de 4
Numero de campos utilizados de 3D.	Número de campos de radiación de tratamiento conformal.	Determinados del plan de tratamiento 3D conformal.	Cuantitativa binomial	0=3 ó menos 1=4 o más
Número de subcampos utilizados en 3D.	Número de subcampos de radiación en tratamiento conformal.	Determinados del plan de tratamiento 3D conformal.	Cuantitativa binomial	0=3 ó menos 1=4 o más
Unidades monitor administradas	Unidades monitor administradas por cada técnica de tratamiento.	Determinadas del plan de tratamiento del sistema de planeación, de cada técnica de radioterapia.	Cuantitativa continua	Unidades monitor
Número de arcos utilizados en VMAT®	Número de arcos de radiación de tratamiento	Obtenido en el sistema de planeación de VMAT®	Categórica	0=un arco 1=dos arcos 2=otro
Grado máximo de radiodermatitis durante el tratamiento de radioterapia	Inflamación aguda de piel por radioterapia.	Se obtendrá del expediente electrónico del tratamiento de radioterapia, de acuerdo a la clasificación RTOG	Categórica	0= sin radio dermatitis 1=Grado 1 2= Grado 2 3= Grado 3 4=Grado 4 5=Muerte
Dosis media a Arteria descendente anterior izquierda.	Dosis media a arteria descendente anterior medido en Gy	Delineado de acuerdo a guía clínica con expansión de 2 mm, obtenido del sistema de planeación. ⁴³ tomando en	Cuantitativa continua	Medido en cGy

		cuenta el latidfo cardiaco. ⁹⁸		
Dosis máxima a Arteria descendente anterior izquierda	Dosis máxima a arteria descendente anterior izquierda medido en Gy	Delineado de acuerdo a guía clínica con expansión de 2 mm, obtenido del sistema de planeación. ⁴³ tomando en cuenta el latidfo cardiaco. ⁹⁸	Cuantitativa continua	Medido en cGy
Dosis media a esófago	Dosis media a esófago medido en Gy	Obtenido en el sistema de planeación de las diferentes técnicas de radioterapia	Cuantitativa continua	Medido en cGy
Dosis máxima a esófago	Dosis máxima a esófago medido en Gy	Obtenido en el sistema de planeación de las diferentes técnicas de radioterapia	Cuantitativa continua	Medido en cGy
Dosis media a piel	Piel considerada como la región de 5 mm que engloba al PTV, como otros estudios. ⁴⁴	Medido en el sistema de planeación de las diferentes técnicas de radioterapia.	Cuantitativa continua	Medido en cGy
Dosis a piel V35	Piel considerada como la región de 5 mm que engloba al PTV, como otros estudios. ⁴⁴	Medido en el sistema de planeación de las diferentes técnicas de radioterapia	Cuantitativa continua	Porcentaje de volumen de piel que recibe 35 Gy
D50 cm3 a piel	Piel considerada como la región de 5 mm que engloba al	Medido en el sistema de planeación de las diferentes	Cuantitativa continua	Medido en cGy

	PTV, como otros estudios. ⁴⁴ Dosis que recibe 50 cm ³ de piel, medido en Gray	técnicas de radioterapia		
D100 cm³ a piel	Piel considerada como la región de 5 mm que engloba al PTV, como otros estudios. ⁴⁴ Dosis que recibe 100 cm ³ de piel, medido en Gray	Medido en el sistema de planeación de las diferentes técnicas de radioterapia.	Cuantitativa continua	Medido en cGy
Dosis media a tejido sano (Body-PTV)	Definido como body-PTV, en el estudio tomográfico	Medido en el sistema de planeación de las diferentes técnicas de radioterapia, como se ha realizado en otros estudios ⁴⁴	Cuantitativa continua	Medido en cGy
V10 a tejido sano (Body-PTV)	Definido como body-PTV, en el estudio tomográfico Volumen que recibe dosis de 10 Gy de tejido sano	Obtenido en el sistema de planeación de las diferentes técnicas de radioterapia. ⁴⁴	Cuantitativa continua	Porcentaje de Volumen que recibe 10 Gy

X. INSTRUMENTO DE INVESTIGACIÓN:

Planes de tratamiento y parámetros dosimétricos de pacientes con tratamiento de radioterapia con diagnóstico confirmado de cáncer de mama izquierda, que recibieron tratamiento de radioterapia a mama, parrilla costal y a regiones ganglionares, posterior a cirugía conservadora o mastectomía radical modificada, tratados con VMAT®, y que se convirtieron a técnica de IMRT y técnica 3D conformada; del periodo comprendido de enero de 2016 a diciembre de 2018. Se define que para este estudio 25 pacientes son suficientes.

XI. LÍMITE DE TIEMPO Y ESPACIO

Área de Radioterapia del Centro Médico ABC, Ciudad de México; en el periodo comprendido de enero de 2016 a diciembre de 2018.

XII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	ENERO 2019	FEBRERO 2019	MARZO 2019	ABRIL 2019	MAYO 2019	AGOSTO 2019
Diseño del protocolo	•	•				
Recolección de información	•	•	•	•		
Análisis			•	•		
Realización del informe final				•	•	•
Entrega y evaluación del informe					•	•

XIII.- DISEÑO DE ANÁLISIS

Toda la información se recolectó en una hoja de recolección de datos (Anexo I) y posteriormente se cargó en programas estadísticos, Startical Product and Service Solutions (SPSS®) versión 25 y Software for Statistics and Data Science (STATA®) SE, versión 15.1.

Las comparaciones entre medidas de los diferentes planes de tratamiento, se realizaron con estadística inferencial, de diferencia de medias de grupos, con Kruskal-Wallis análisis de varianza ANOVA. Los parámetros dosimétricos se compararon entre las medias de los tres grupos de planes de pacientes con ANOVA. VMAT® comparado con IMRT, IMRT comparado con 3D y 3D comparado con VMAT®.

Se consideraron valores de p estadísticamente significativos, menores a (0.05).

Para la estadística descriptiva se utilizaron gráficas, tablas de frecuencia, medianas y rangos, para reportar variables continuas, las variables categóricas se expresarán por frecuencias y valores de porcentajes y se emitieron las conclusiones de este protocolo.

Se identificaron el total de expedientes y se seleccionaron los que cumplieron con los criterios de inclusión y ninguno de exclusión recabando la información en la hoja de registro de datos. (Anexo I)

XIV. IMPLICACIONES ÉTICAS

De acuerdo a la ley general de salud en materia de investigación artículo 17-I, se trata de una investigación sin riesgos, por ser un estudio retrospectivo, no se tiene contacto con los pacientes; con sistemas de planeación, no se realizara ninguna intervención, o modificación intencionada, en las variable fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos del estudio, no se requiere carta de consentimiento informado. El estudio fue realizado en base a los planes de tratamiento y parámetros dosimétricos, expedientes electrónicos, manteniendo en todo momento, la confidencialidad en cuanto a los datos personales de los pacientes, siendo anónimos en la investigación.

XV. ORGANIZACIÓN

Este trabajo de investigación fue realizado por:

Tesista: Tomás Faustino González Espinosa

M.C. Esp. en R. Cristina Rodríguez Acosta

MD, MPH, MSc, Dr PH. Lilia Patricia Bustamante Montes

Dr. En C. Mario Alberto Hardy Pérez

XVI. PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO

Los gastos en la elaboración de esta investigación fueron a cargo del tesista.

XVII. PROTOCOLO DE SIMULACIÓN Y PLANIFICACIÓN PARA TRATAMIENTO DE RADIOTRAPIA

Simulación: El médico radio-oncólogo, con la colaboración del personal técnico y físico, colocan al paciente en posición, para ser lo más reproducible posible durante todo el tratamiento; en este caso por medio de rampa de mama, (Civco Breastboard Orange city, Iowa), en posición supina, con el brazo izquierdo en aducción, por encima de la cabeza. Se realizó scout view, para valorar la posición del paciente. Las imágenes fueron obtenidas en un tomógrafo simulador (General Electric®, LigthSpeed) en posición supina, de cortes axiales de 2.5 mm en tórax. Los límites de la tomografía son: superior, ángulo de la mastoides, inferior a vértebra Lumbar 1. Se colocan los balines en tres puntos de referencia de acuerdo al área que se pretende tratar. Para adquirir los datos del origen de coordenadas DICOM (Digital Imaging and Communication in Medicine), y por medio del dispositivo LAPzero se envía el isocentro, determinado por el médico radio-oncólogo de acuerdo a la extensión de la región a tratar. El conjunto de datos (cortes axiales, scout view del área de interés y los datos principales de la simulación) son transferidos al software de planeación del tratamiento. SPT Mónaco Versión 5.0 técnica VMAT (Monte Carlo) e IMRT (Step and Shoot), disponibles en el Centro Médico ABC.

Los objetivos de esfuerzo de planeación, fueron cubrir el 95% del PTV con más del 95% de la dosis de prescripción y minimizar el volumen dentro del PTV que recibe más de 107% de la dosis. Todos los planes se evaluaron con cobertura de PTV 95%, de >95% de la dosis de prescripción como se ha realizado en otros estudios.⁴⁰

Los planes de VMAT®, IMRT y 3DCRT se normalizaron al PTV (mama/parrilla costal y ganglios). Los planes fueron normalizados al PTV de acuerdo a las recomendaciones del ICRU 83.⁴⁸

El índice de homogeneidad e índice de heterogeneidad fueron calculados para el PTV 50Gy, (mama o parrilla costal y áreas ganglionares), con 95% de la dosis, al 95% del volumen.

Los planes fueron analizados utilizando histograma dosis volumen del PTV y órganos de riesgo.

Las técnicas de los planes de radioterapia 3D fueron isocéntricas.

Objetivos clínicos utilizados en la planeación

Tabla 7.		
Estructura	Objetivo	Prioridad
PTV	Recibe el 95% del volumen, el 95% de la dosis prescrita	Alta
PTV	dosis máxima reciba el 110% de la dosis prescrita	Alta
Corazón	dosis media menor de 5Gy	Alta
Pulmón Izquierdo	V20 menor de 20%	Alta
Mama contralateral	Dosis media menor de 2Gy	Media

La irradiación a órganos contralaterales se planeó lo más bajo posible.

Los tratamiento con técnica VMAT®, fueron otorgados en acelerador lineal Elekta Synergy®. La tasa de dosis en los casos de VMAT®, IMRT fue de 400 UM/min. La tasa de dosis en los tratamientos conformales es entre 200 y 300 UM/min. Los planes 3D se realizaron con técnica isocéntrica.

XVIII. LIMITANTES DEL ESTUDIO

Por ser un estudio retrospectivo tiene importantes limitaciones, en el diseño de los planes realizados, de la evaluación y aprobación de cada plan por el médico radio oncólogo. El efecto clínico y de los hallazgos dosimétricos, no ha sido evaluado; las pacientes requieren seguimiento clínico con tiempo apropiado, para valorar las diferencias en control loco-regional y toxicidad a largo plazo.

XIX. RESULTADOS

Resultados clínicos

Se analizaron 25 pacientes, la mediana de edad fue de 54 años, la edad promedio fue de 55.72 años, con un rango de 34 a 84 años, y una desviación estándar de 15.813 años. (Tabla 2)

Se clasificó en cinco grupos de edad: una paciente (4 %) en el grupo de edad menor de 35 años, siete pacientes (28 %) en el grupo de edad de 35 a 45 años, cinco pacientes (20 %) en el grupo de edad de 46 a 55 años, seis pacientes (24 %), en el grupo de edad de 56 a 65 años y seis pacientes (24 %), en el grupo de 65 años o más.

El estado menopáusico de las veinticinco pacientes fue: 16 pacientes (64 %) fueron al diagnóstico postmenopáusicas, 9 pacientes (36 %), premenopáusicas. (Tabla 2).

En 8 pacientes (32 %), tuvieron diagnóstico de cáncer de mama en etapa clínica temprana (etapas clínicas IA-IIA); 13 pacientes (52 %), etapa localmente avanzado (IIB-IIIC); una paciente (4 %), en etapa clínica IV, y 3 pacientes (12 %), fueron no etapificables. (Tabla 2).

En 10 pacientes (40 %), se clasificaron como T1, 8 pacientes (32 %), se clasificaron como T2. (Tabla 4)

De acuerdo al estadio ganglionar, 10 pacientes (40 %), se etapificaron patológicamente (pN1), y 5 pacientes (pN3), que representaron el 20 %. (Tabla 2)

La cirugía realizadas en las pacientes fueron: 14 pacientes (56 %), con mastectomía radical modificada y 11 pacientes, (44 %) mastectomía segmentaria.

Del total de las pacientes, 11 de ellas (44 %), no recibieron quimioterapia, ocho pacientes (32 %), recibieron quimioterapia neoadyuvante, cinco pacientes (20 %) recibieron quimioterapia adyuvante.

La localización tumoral en la mama izquierda, fue más frecuente, en el cuadrante superior externo (40 % de las pacientes). Tabla 2

Perfil de toxicidad posterior a radioterapia

La frecuencia de radiodermatitis, fue en 13 pacientes (52 %), en técnica VMAT® no se reportó radiodermatitis o radiodermatitis grado I; en técnica IMRT, una paciente (4 %), y en radioterapia conformal una paciente (4 %); en técnica VMAT®, 7 pacientes (28 %), se reportó radiodermatitis grado II, y en la técnica 3D conformal, 3 pacientes (12 %) se reportó radiodermatitis grado III. El periodo de seguimiento no fue lo suficiente largo para observar toxicidad tardía inducida por radiación. (Tabla 5)

Resultados de características clínico-patológicas

La frecuencia por tipo histológico se encontró, 16 pacientes (64 %), tuvieron carcinoma ductal invasor, 4 pacientes (16 %), carcinoma lobulillar invasor, y 3 pacientes (12 %) mixto (ductal y lobulillar), una paciente (4 %) con tumor filodes maligno y una paciente (4 %) con sarcoma fusocelular de alto grado. (Tabla 3)

En el grado de diferenciación, 18 pacientes (72 %), tuvieron tumores moderadamente y pobremente diferenciados, y 3 pacientes, que representan el (12 %) fueron bien diferenciados.

La permeación linfovascular fue positiva en 16 pacientes, que representa el 64 %; la permeación perineural fue positiva en 4 pacientes (16 %). (Tabla 3)

Los receptores hormonales del total de las 25 pacientes, 19 mujeres (76 %), fueron receptores de estrógenos positivos, 2 pacientes (8 %), tuvieron receptores de estrógenos negativos, y 4 pacientes (16 %), no se tuvo reporte; en los receptores de progesterona, 16 pacientes (64 %), resultaron positivos, 5 pacientes (20 %), se reportaron con receptores de progesterona negativos, y 4 pacientes (16 %) no se obtuvo reporte.

El HER2/neu se encontró negativo en 16 pacientes (64 %), y positivo en 3 pacientes (13 %). El Ki-67, con 20 % o más de positividad, se encontró en 14 pacientes, que representa el (56 %). (Tabla 3)

Características de los planes de tratamiento.

Se evaluaron 75 planes de tratamiento; de 25 pacientes, tres planes de cada paciente (uno de VMAT®, uno de IMRT y uno de 3D); la dosis de prescripción utilizada, en todos los casos fue de 50 Gy en 25 fracciones, 2 Gy por fracción, más sobreimpresión al lecho tumoral de 10 Gy en 5 fracciones. Para la obtención de los parámetros dosimétricos, únicamente se evaluó la dosis de 50 Gy en 25 fracciones de irradiación a mama y/o parrilla costal y a cadenas ganglionares.

Se otorgó tratamiento con técnica de VMAT®, en 20 pacientes del total de los 25 pacientes, un paciente recibió tratamiento con IMRT y 4 pacientes con técnica 3D conformal; se convirtieron todos los planes, hasta obtener un total de 75 planes para evaluación; se analizaron los planes de las pacientes en las tres técnicas de planes de tratamiento (VMAT®, IMRT y 3D conformal), para su comparación dosimétrica.

La media del PTV fue de 902.70 cm³, el volumen promedio fue de 923.18 cm³, con una desviación estándar de 342.80, y un rango de 323.12 a 1693.17. Las técnicas de tratamiento otorgados fueron los siguientes: veinte pacientes (80 %), recibieron radioterapia con técnica de VMAT®, cuatro pacientes (16 %), con 3D conformal y una paciente (4 %) con técnica de IMRT (4 %). (Tabla 6)

En 23 pacientes de los planes de VMAT®, se realizó la planeación con técnica de 4 semi-arcos, que representa un 92 %, y 2 semi-arcos en 2 planes (8 %). (Tabla 6)

Las dos técnicas más utilizadas en IMRT fueron; técnica de 7 campos en 20 planes (80 %) y de 9 campos en 5 planes (20 %).

En los planes de 3D se utilizó, técnica “field in field”; 3 campos en 19 planes (76 %) y con dos campos en 4 planes (16 %). En 15 planes de la técnica 3D (60 %), se utilizaron 4 subcampos. (Tabla 6)

La media de unidades monitor por técnica, fueron las siguientes: VMAT® fue de 824.17 UM; en IMRT 667.43 UM; y 3D 436.23 UM. (Tabla 6)

Resultados Dosimétricos

Todos los planes de tratamiento alcanzaron adecuada homogeneidad de dosis, en todos los casos de este estudio el Índice de homogeneidad fue (>0.90).

En VMAT® el índice de homogeneidad promedio fue de 1.11, con una desviación estándar de ± 0.01 ; para IMRT, el índice promedio fue de 1.10 con una desviación estándar de ± 0.01 , y en los planes 3D de 1.13, con una desviación estándar de ± 0.01 Los planes de IMRT tuvieron mejor índice de conformidad, con valores más cercanos a la unidad que VMAT®. (Tabla 1)

La media de los índices de conformidad de los planes de VMAT® fue de 0.91 con una desviación estándar de ± 0.093 ; la media de los planes de IMRT fue de 0.87, con una desviación estándar de ± 0.098 ; la media de los planes con técnica 3D fue de 0.83, con una desviación estándar de ± 0.10 Se mejoró el índice de conformidad con técnica VMAT® comparado con IMRT.

La dosis máxima en valor absoluto para la técnica VMAT® fue de 5558.13 cGy, con una desviación estándar de ± 53.32 ; para IMRT 5542.09 cGy, con una desviación estándar de ± 67.11 cGy; y para los planes 3D 5654.47 cGy, con una desviación estándar de ± 66.84 ; con una dosis máxima promedio menor en IMRT que en VMAT®, con diferencia significativa ($p=0.001$). La dosis máxima en porcentaje fueron, para cada técnica, 111 % para VMAT®; 110.84 % en IMRT, y 113.08 % en los planes 3D. (Tabla 1)

En cuanto a la dosis media del PTV, en VMAT® el promedio fue de 5059.50 cGy, con una desviación estándar de ± 215.31 ; en IMRT el promedio de dosis fue de 4997.92 cGy, con una desviación estándar de ± 183.06 ; y en los planes 3D el promedio fue de 4854.40 cGy, con una desviación estándar de ± 347.47 , la dosis media al PTV, en promedio fue menor en IMRT, comparado con VMAT®, con diferencia significativa ($p=0.000$). (Tabla 1)

El V95% del PTV, en VMAT®, el promedio fue de 91.23 %, con una desviación estándar de ± 9.34 ; en IMRT el promedio de dosis fue de 87.01 %, con una desviación estándar de ± 9.87 ; y en los planes 3D el promedio fue de 83.18 %, con una desviación estándar de ± 9.99 , el V95%, presentó mejor cobertura en VMAT, comparado con IMRT, con diferencia significativa ($p=0.001$) (Tabla 1)

En el pulmón ipsilateral, el promedio de la dosis media, para VMAT®, fue de 1157 cGy, con una desviación estándar de ± 280.06 ; en la técnica IMRT 1237.15 cGy con desviación estándar ± 278.34 y en los planes 3D de 1136.51 cGy con una desviación estándar ± 289.65 ; con menor dosis media en planes de VMAT® comparado con los de IMRT; ($p=0.000$) y menor para la técnica 3D, ambos con diferencia significativa ($p=0.0197$). El promedio del V5, para VMAT® fue de 60.15 %, con una desviación estándar de ± 11.19 ; en la técnica IMRT 61.19 % con desviación estándar ± 12.49 y en los planes 3D de 47.11 %, con una desviación estándar ± 9.40 ; con menor dosis del V5 para la técnica VMAT®, comparado con IMRT y de menor valor en la técnica de 3D con diferencia significativa. ($p=0.018$). El V20 de pulmón ipsilateral, la dosis en los planes de VMAT®, fue en promedio de 19.45 %, con una desviación estándar de ± 6.78 ; en IMRT de 22.76 %, con una desviación estándar de ± 7.18 ; y para la técnica 3D fue de 26.75 %, con una desviación estándar de ± 6.70 ; el valor más bajo se obtuvo en los planes de VMAT®, comparado con IMRT y con 3D con diferencia significativa. (Tabla 1)

En el pulmón contralateral, el promedio de dosis media, en los planes de VMAT® fue de 423.35 cGy con una desviación estándar de ± 194.51 ; en IMRT 389.25 cGy, con una desviación estándar de ± 197.28 ; y en los planes 3D, se observó el valor más bajo, con un promedio de 92.38 cGy y una desviación estándar de ± 103.56 . Siendo más bajo en IMRT comparado con VMAT®, y dosis mucho menor en 3D comprado con VMAT e IMRT, todos con diferencia significativa ($p=0.000$). El V5 en pulmón contralateral, para VMAT® fue de 27.71 % con una desviación estándar de ± 18.55 ; en IMRT de 25 %, con una desviación estándar de ± 17.74 ; y en los planes 3D, 1.00 %, con una desviación estándar de ± 3.49 . (Tabla 1)

En la cabeza humeral la dosis media en los planes de VMAT®, resultó con promedio de 1461.91 cGy, con desviación estándar de ± 889.45 ; en IMRT 1498.35 cGy, con una desviación estándar de ± 879.43 ; y en 3D de 616.34 cGy, con una desviación estándar de ± 664.41 , siendo la más baja en VMAT® que en IMRT; y más baja en 3D comparado con ambas técnicas de intensidad modulada, con significancia estadística. (Tabla 1)

La dosis media al tejido sano (Body-PTV) fue para la técnica VMAT® de 5.8 Gy, con una desviación estándar de ± 1.3 ; para IMRT de 5.7 Gy con una desviación estándar de ± 1.4 ; y para los planes 3D dosis promedio de 4.5 Gy, con una desviación estándar de ± 1.2 ; siendo más baja para IMRT comparado con VMAT® ($p=0.000$); y más baja para 3D comparada con las dos modalidades de intensidad modulada. El V10 a tejido sano, fue de 15.53 %, con una desviación estándar de ± 4.53 ; en IMRT 15.77 %, con una desviación estándar de ± 5.17 ; y el valor más bajo obtenido en 3D,

valor promedio de 10.54 % con una desviación estándar de ± 3.11 ; siendo más bajo en VMAT comprado con IMRT con diferencia significativa ($p=0.000$); y más bajo en 3D comparada con las modalidades de intensidad modulada. (Tabla 1)

En el corazón la dosis media promedio en los planes de VMAT® fue de 552.87 cGy, con una desviación estándar de ± 197.71 ; en los planes de IMRT 514.25 cGy, con una desviación estándar de ± 183.85 ; y en los 3D 320.56 cGy, con una desviación estándar de ± 103.14 , siendo más baja en IMRT comparado con VMAT® con diferencia significativa ($p=0.000$); y el valor más bajo obtenido con la técnica 3D, comparado con ambas técnicas de intensidad modulada. El V5 en los planes de VMAT®, con porcentaje de volumen promedio de 35.96 %, con una desviación estándar de ± 17.73 ; para IMRT 29.58 %, con una desviación estándar de ± 13.73 ; y para los planes 3D 9.55 %; con una desviación estándar de ± 4.22 ; de menor porcentaje en IMRT, con significancia estadística ($p=0.000$); y el valor más bajo en los planes 3D. El V40 de corazón en planes de VMAT® fue de 0.23 %; con una desviación estándar de ± 0.43 , con valor menor para IMRT 0.23 %, con una desviación estándar de ± 0.39 ; con significancia estadística ($p=0.000$). (Tabla 1)

La dosis media promedio a la arteria descendente anterior izquierda, en los planes en VMAT® en promedio fue de 1452.81 cGy, con una desviación estándar de ± 748.88 ; en los planes de IMRT 1530.35 cGy con una desviación estándar de ± 720.00 ; y en los 3D de 1679.88 cGy, con una desviación estándar de ± 830.63 ; resultando con mayor dosis en la técnica conformal, seguido de la técnica de IMRT, y menor dosis en la técnica de VMAT®, con diferencia estadística entre las tres técnicas de tratamiento. La dosis máxima a la arteria descendente anterior izquierda, en los planes en VMAT® en promedio fue de 3413.04 cGy, con una desviación estándar de ± 1203.47 ; en los planes de IMRT 3491.16 cGy con una desviación estándar de ± 1042.72 ; y en los 3D conformal de 4202.19 cGy, con una desviación estándar de ± 1332.79 ; resultando en mayor dosis en la técnica conformal, seguido de la técnica de IMRT, y menor dosis en la técnica de VMAT®, con diferencia significativa entre las tres técnicas de tratamiento. La dosis media promedio a la arteria descendente anterior izquierda, con margen de 2 milímetros, en los planes en VMAT® en promedio fue de 1457.85 cGy, con una desviación estándar de ± 713.45 ; en los planes de IMRT 1530.08 cGy, con una desviación estándar de ± 684.44 ; y en los 3D de 1632.96 cGy, con una desviación estándar de ± 781.04 ; resultando en mayor dosis en la técnica conformal, seguido de la técnica de IMRT, y menor dosis en la técnica de VMAT®, con diferencia significativa entre las tres técnicas de tratamiento. La dosis máxima promedio a la arteria descendente anterior izquierda, con margen de 2 milímetros, en los planes en VMAT®, fue de 3823.99 cGy, con una desviación estándar de ± 1108.41 ; en los planes de IMRT 3909.86 cGy, con una desviación estándar de ± 909.74 ; y en los 3D conformal de 4458.45 cGy, con una desviación estándar de ± 1225.43 ; resultando en mayor dosis en la técnica conformal, seguido de la técnica de IMRT, y menor dosis en la técnica de VMAT®, con diferencia significativa entre las tres técnicas de tratamiento. (Tabla 1)

La dosis máxima promedio en esófago, en los planes de VMAT®, fue de 3947.70 cGy, con una desviación estándar de ± 1707.38 ; siendo menor en los planes de IMRT, 3789.04 cGy, con una desviación estándar de ± 1697.09 , con significancia estadística, ($p=0.000$); y mucho menor en los planes 3D, 2468.48 cGy, con una desviación estándar de ± 1534.73 . En cuanto a dosis media, fue mayor para los planes VMAT®, 968.53 cGy, con una desviación estándar de ± 501.43 ; comparado con IMRT 903.79 cGy, con una desviación estándar de ± 444.29 ; y 3D 344.69 cGy, con una desviación estándar de, ± 215.74 ; todos con significancia estadística ($p=0.000$). (Tabla 1)

En piel considerada como la región de 5 mm, por dentro del body, que engloba al PTV, como se ha determinado por (Fogliata A; et. al)⁴⁴ ; la dosis media, promedio más baja se observó en la técnica VMAT® con 4062.41 cGy, con una desviación estándar de ± 252.40 ; para IMRT 4084.50 cGy con una desviación estándar de ± 233.79 ; y dosis más alta en 3D 4199.70 cGy, con una desviación estándar de ± 215.02 ; con significancia estadística ($p=0.002$). El V35 con volumen promedio en VMAT® 77.14 %, con una desviación estándar de ± 10 ; en IMRT 78.55 %, con una desviación estándar de ± 9.67 ; y en los planes 3D de 83.12 %, con una desviación estándar de ± 8.45 . Siendo más alto en 3D, comparado con VMAT®, con significancia estadística ($p=0.000$). El D50cm³, en VMAT®, con dosis promedio de 4747.43 cGy, con una desviación estándar de ± 322.81 ; para IMRT, 4744.76 cGy con una desviación estándar de ± 300.26 , y en los planes 3D 4849.07 cGy, con una desviación estándar de ± 212.49 , con dosis más altas en 3D con significancia estadística ($p=0.000$). El D100cm³, con valor de 4287.07 cGy para los planes de VMAT®, con una desviación estándar de ± 555.71 ; en IMRT 4300.21 cGy, con una desviación estándar de ± 527.24 ; en los planes 3D 4460.32 cGy, con una desviación estándar de ± 486.71 ; siendo la menor dosis en VMAT® con diferencia significativa ($p=0.000$). (Tabla 1)

En la mama contralateral, la dosis media en los planes de VMAT® fue de 328.17 cGy, con una desviación estándar de ± 206.73 ; en IMRT dosis media de 247.49 cGy, con una desviación estándar de ± 187.50 ; y en 3D 56.76 cGy, con una desviación estándar de ± 14.27 ; siendo mayor dosis en VMAT®, comparado con IMRT con significancia estadística ($p=0.000$). El V2 de mama contralateral en VMAT® con dosis de 83 %, con una desviación estándar ± 18.95 ; en IMRT 68.65 %, con una desviación estándar de ± 19.19 ; y en 3D 7.34 %, con una desviación estándar de ± 5.88 ; siendo la mayor dosis en planes de VMAT® comparado con IMRT, con significancia estadística ($p=0.000$). El V5 en mama contralateral, en planes de VMAT® 47.37 %, con una desviación estándar de ± 20.01 ; en los planes de IMRT 38.63 %, con una desviación estándar de ± 17.23 ; y en los planes 3D con valor promedio de 8.15 %, con una desviación estándar de ± 3.83 , resultando mayor dosis en VMAT® comparado con IMRT, con significancia estadística ($p=0.000$). (Tabla 1)

Las unidades monitor en los planes en VMAT® en promedio, fue de 824.17 UM con una desviación estándar, de ± 169.74 ; en los planes de IMRT, 667.42 UM, con una desviación estándar de ± 171.96 ; y en los planes 3D de 436.23, con una desviación

estándar de ± 87.25 ; en mayor cantidad en los planes de VMAT® comparado con IMRT, con significancia estadística. ($p=0.000$).

En la tabla 6 se realiza una comparación con diferentes estudios y el presente estudio con sus diferencias de técnicas de planeación y de pacientes.

En la figura 1, se muestran las gráficas promedio de los 25 pacientes y su comparación entre los diferentes planes de tratamiento del presente estudio, y su comparación con el estudio de (Chanchung MA; et. al.)⁹² con órganos de riesgo en los que se analizaron con su estudio de 10 pacientes.

XX. DISCUSIÓN

Debido a la implementación de la mastografía y tratamiento multidisciplinario en cáncer de mama, se ha logrado una supervivencia global promedio de 83.1 %; siendo el cáncer de mama una enfermedad crónica, es primordial la investigación de nuevas tecnologías en radioterapia para otorgar tratamientos efectivos, con excelentes tasas de control tumoral y minimizar las dosis a órganos de riesgo, para una mejor preservación de la función y una mejor calidad de vida.

Todos los planes de tratamiento alcanzaron adecuada homogeneidad de dosis, en todos los casos el Índice de homogeneidad (IH) fue (>0.90). El índice de homogeneidad es una medida de las diferencias de dosis dentro del blanco tumoral, dependiendo de la dosis máxima, los valores óptimos son de 0,7 y 1. La homogeneidad de los planes fue adecuada en las tres modalidades de planes de tratamiento. En VMAT® el índice de homogeneidad promedio fue de 1.112; para IMRT, el índice de homogeneidad promedio fue de 1.108; y en los planes 3D de 1.130; un IH menor o igual a 2, se considera que cumple con el protocolo, IH mayor a 2 y menor a 2.5 la violación del protocolo se considera menor, un IH mayor a 2.5, viola el protocolo completamente.^{48,93}

Los planes de VMAT® tuvieron mejor índice de conformidad (IC), con valores más cercanos a la unidad comparado con IMRT. (Tabla 1) La media de los índices de conformidad de los planes de VMAT®, fue de 0.912; la media de los planes de IMRT fue de 0.870; y la de planes con técnica 3D, fue de 0.831. El índice de conformidad fue similar entre IMRT y 3D, sin diferencia significativa. La conformidad >1 indica que el volumen irradiado es mayor que el volumen blanco, incluyendo órganos de riesgo; un índice de conformidad <1 , indica que el volumen blanco es parcialmente irradiado. Si el índice de conformidad es mayor a 1 y menor que 2 el tratamiento cumple con el protocolo. Si el IC es mayor a 0.9 y menor que 1, se dice que afecta el protocolo pero en pequeña proporción, si el índice de conformidad es menor a 0.9 o es mayor a 2.5 viola el protocolo completamente. El rango del índice de conformación ha sido definido para determinar la calidad de conformación. El índice de conformación solo, no puede proporcionar ninguna información práctica. Con este índice, el cumplimiento del plan de tratamiento debe ser evaluado por la visualización de secciones de la tomografía computada y de los histogramas de

dosis-volumen.⁹⁴ Un valor mayor de índice de homogeneidad en el rango de 0 a 1 representa peor homogeneidad. Un mayor índice de conformidad en el rango de 0 a 1 representa mejor conformidad.⁹²

En el presente estudio se obtuvo mejor cobertura en planes de VMAT® (V95%) comparado con IMRT®, con diferencia significativa ($p=0.001$); sin embargo, se observó menor cobertura comparado con los valores obtenidos en el estudio de Chanchung MA; et al, para VMAT® e IMRT, no así en los planes de 3D, que en nuestro estudio la cobertura fue de 83.18 % en promedio y el de Chanchung MA; et. al. de 78.23 %. La dosis máxima en promedio, se redujo significativamente en los planes de IMRT (110.84%), comparado los de VMAT® (111%) ($p=0.001$) (Tabla 1); la dosis máxima en planes 3D fue (113.08%), menor que lo observado en el estudio de (Chanchung MA; et. al.). Hay que mencionar que en el estudio de (Chanchung MA; et. al.) utilizaron 2 arcos parciales en VMAT® y técnica de IMRT 5 campos; diferente al presente estudio, donde se utilizaron en su mayoría planes de 4 semi-arcos de VMAT®; IMRT, técnica de 7 y 9 campos, y en 3D, técnica de 3 campos, con 4 subcampos, en la mayoría de casos. (Tabla 6). Estos resultados muestran que ambas técnicas de intensidad modulada, producen dosis de distribución homogénea, la conformidad de los planes, fue mejor en IMRT y VMAT® que los de 3D; como resultó en el estudio de Chanchung MA; et. al.⁹². En el presente estudio los planes de tratamiento con las tres técnicas alcanzaron adecuada homogeneidad de dosis y una adecuada cobertura del PTV, el cual podría mejorar el control tumoral y reducir los puntos calientes relacionados con toxicidad.

Se podría preferir la conformidad de la dosis, al precio del baño de dosis bajas incrementadas, con un posible intento de disminuir la toxicidad aguda y tardía temprana. Por otra parte, el baño de dosis baja, más pequeño alcanzable, podría preferirse al precio de una conformidad de dosis baja, posiblemente intentando reducir la toxicidad a largo plazo y el riesgo de una segunda neoplasia, como hace mención Fogliata, A; et. al.⁴⁴

En el estudio de Rastogi et. al⁴⁰ se aleatorizaron pacientes a radioterapia postmastectomía, con técnica 3D o con técnica de IMRT; todos recibieron dosis de 50 Gy en 25 fracciones, 64 pacientes en el grupo de 3D y 43 pacientes el grupo de IMRT, el índice de conformidad fue mejor en el grupo de IMRT, con diferencia significativa, y el índice de homogeneidad fue similar entre ambos grupos; el V95% reportado fue de 98 ± 2 en ambos grupos 3D e IMRT ($p=0.99$).

Los planes de VMAT® en el presente estudio, en pulmón ipsilateral, mostraron dosis media, mayores comprado con lo reportado por Fogliata A; et. al⁴⁴, y menores, en las tres técnicas de tratamiento comprado con lo obtenido por Chanchung MA; et. al. ⁹²; en donde fueron para VMAT® 11.57 Gy vs 18.57 Gy, IMRT 12.37 Gy vs 15.03 Gy; y en el 3D, 11.36 Gy vs 15.32 Gy; ambos estudios con dosis de prescripción de 50 Gy, en fracciones de 2 Gy al PTV.

En el estudio de Rastogi et. al.⁴⁰ la IMRT redujo significativamente la dosis media a pulmón ipsilateral, comparada con 3D, equiparable al resultado en el presente estudio ($p=0.019$). No así volúmenes de baja dosis en pulmón ipsilateral (V5), donde fue mayor para IMRT y mayor para VMAT® con diferencia significativa entre las tres técnicas; ($p=0.000$, $p=0.014$, $p=0.018$) (Tabla 1)

El V5 en pulmón ipsilateral de VMAT®, del presente estudio, comparado con lo obtenido por Chanchung MA; et. al.⁹² resultó con valores de 60.15 % vs 70.36 %; IMRT 61.19 % vs 52.53 %; 3D 47.11 % vs 49.63 %. El V5 de pulmón ipsilateral de VMAT® en este estudio comprado con lo reportado por Fogliata A; et. al fue mayor con 60.15 % vs 36.5 % en la técnica RA_avoid, en la que se utilizaron arcos parciales con áreas de restricción.⁴⁴

y que demostró reducción de dosis media a órganos de riesgo.⁴⁴ En el presente estudio la media de V5 de pulmón ipsilateral en VMAT® fue de 60.15 %; IMRT 61.19 %; y de 47.11 % en 3D; significativamente disminuyó en planes de técnica 3D. (Tabla 1) La irradiación a dosis bajas podría traducirse en segundas neoplasias a largo plazo; Hall y Wu han sugerido que aumenta la incidencia de segundos cáncer de 1 % en planeación convencional; a 1.75% en planeación con IMRT, en pacientes que sobreviven 10 años; sin embargo la evidencia es insuficiente y habría que esperar estudios a largo plazo. La razón de esto reside en el hecho de que los pacientes con cáncer de mama se consideran sobrevivientes a largo plazo, y el riesgo de carcinogénesis inducida por radiación debe minimizarse; sin embargo, la relación cuantitativa entre niveles de dosis bajo-medio y la inducción de cáncer secundario no es clínicamente probado; por lo que aplicar el principio ALARA (as low as reasonably achievable) es muy válido.⁴⁴

En el estudio de Rastogi et. al.⁴⁰ la IMRT redujo significativamente la dosis altas a pulmón ipsilateral (V20),(V55) comparado con técnica 3D. Al comparar los promedios por técnica, el V20 en pulmón ipsilateral, en nuestro estudio, comparado con lo obtenido por Chanchung MA; et. al.⁹² fue menor, con valores de 19.45 % vs 34.08 % en VMAT®; IMRT 22.76 % vs 27.77 %; 3D 26.75 % vs 31.36 %. Sin embargo hay que mencionar que en nuestra serie de casos hubo pacientes con radioterapia post-cirugía conservadora. En el presente estudio fue menor, el (V55) a favor de IMRT, comparado con VMAT® con diferencia significativa. La neumonitis post radiación es uno de los efectos secundarios más comunes seguido de radioterapia postmastectomía; la frecuencia de neumonitis ha sido reportada de 1-7% posterior a tratamiento con radioterapia local, e irradiación ganglionar a dosis totales de 45 a 50 Gy con técnica convencional; para pacientes tratados con radioterapia 3D, el volumen que recibe 20 Gy, (V20), se ha correlacionado con la predicción de riesgo de neumonitis post radiación sintomática, no hay dosis absoluta segura que no se presente neumonitis; en el presente estudio la dosis media y el V20 de pulmón ipsilateral fueron significativamente menor con VMAT® comprado con IMRT y 3D. (Tabla 1)^{99,100, 103}

En un estudio realizado sobre 169 pacientes con cáncer de mama, con radioterapia postmastectomía; el V20 y V30 de pulmón ipsilateral, fueron significativamente más altos ($p < 0,001$) en el grupo de 3DCRT $32\% \pm 6$ y $22\% \pm 5$, que en el grupo IMRT ($29\% \pm 2$ y $21\% \pm 2$); y la Incidencia de neumonitis por radiación de grado ≥ 2 fue de 23.1% en el grupo de 3DCRT vs 6.4% en el grupo de IMRT, sin alcanzar diferencia significativa.⁴⁰ En un estudio con más de 20 pacientes no seleccionados, Rudat et. al; concluyó que la IMRT de haz tangencial redujo significativamente la dosis media de pulmón ipsilateral, en un promedio del 21 % (11.29 Gy vs. 14.37 Gy, $p < 0.01$) y D30 en un 43% (9.60 Gy vs. 16.95 Gy; ($p < 0,01$)).¹⁰²

En pulmón contralateral, la dosis media fueron mayores en la técnica VMAT®, con 4.2 Gy; en IMRT 3.9 Gy; y en 3D 0.9 Gy; dosis menores en VMAT® y 3D para nuestro estudio, comparado con lo reportado por (Youqun L. et. al)⁹⁷ en el que reportaron dosis medias de 5.3 Gy y 2.4 Gy respectivamente. El V5 se observó mayor en la técnica de VMAT®; en promedio 27.71 %; IMRT 25.0%, y 3D 1.0%; dosis ampliamente mayores comparado con los obtenidos en el estudio de (Fogliata A; et. al).⁴⁴ y menores con lo reportado por (Youqun L. et. al).⁹⁷ en donde reporta para VMAT® 42.4 % y en 3D 8.9%. (Krueguer et. al) ha reportado dosis media a pulmón contralateral de 5.8 ± 1.8 Gy para planes de IMRT de 9 campos, mientras que en el estudio de Subramaniam **S; et. al**; se han realizado planes con dosis media a pulmón contralateral con VMAT®, menor de 1 Gy y menor de 2 Gy.^{50,45}

Las dosis media en la cabeza humeral izquierda, de las tres diferentes técnicas de planes de tratamiento, fueron; en VMAT® 14.62 Gy; IMRT 14.98 Gy; y 3D 6.16 Gy; valores mucho menores de lo reportado por (Chanchung MA; et. al.), VMAT® 40.77 Gy; IMRT 33.54 Gy; 3D 12.65 Gy.⁹²

La estructura tejido sano fue definida como estudio tomográfico (body-PTV); el PTV de la mama y de la región ganglionar, como se ha realizado en otros estudios.^{44, 72} La dosis media en promedio, que recibió el tejido sano, fue mayor en VMAT®, con 5.8 Gy; seguido de IMRT con 5.7 Gy y con menor dosis en 3D 4.5 Gy, con diferencia significativa. Encontramos en promedio 1.39% más de tejido normal irradiado, con dosis bajas en VMAT® comparado con IMRT; menor a lo reportado por (Pasler et. al)⁵⁰ donde reporta el 2%.

Los porcentajes promedio de tejido sano, que recibió 10 Gy, fueron 15.5 %, con técnica VMAT®; 15.77 % en IMRT y 10.54 % en 3D. (Tabla 1) Con la técnica VMAT®, gran cantidad de volumen de tejido sano, recibe dosis bajas, con el potencial riesgo de toxicidad tardía e inducción de segundas neoplasias, actualmente existe insuficiente evidencia, para confirmar el nivel de riesgo. Desde el uso sistemático de técnicas avanzadas para el tratamiento de cáncer de mama; no hay resultados clínicos que demuestren el efecto perjudicial, del baño de dosis bajas, con respecto a dosis de haz tangencial doble.

La media de dosis media a corazón obtenida, fue de 3.2 Gy para los planes en técnica 3D, 5.1 Gy para los de IMRT y 5.5 Gy para los planes de VMAT®; en el

presente estudio, fueron 14 pacientes con mastectomía radical modificada y 11 con cirugía conservadora; y en 4 pacientes se realizó reconstrucción mamaria; diferente del estudio de (Chanchung MA; et. al) en el que evaluaron pacientes con radioterapia postmastectomía radical modificada únicamente; se obtuvieron dosis media promedio en planes 3D de 7.29 Gy, con desviación estándar de ± 3 ; en IMRT 8.08 Gy, con desviación estándar de ± 2.73 , y para planes VMAT® de 11.90 Gy con desviación estándar de ± 5.06 .⁹² En el estudio de (Rastogi et. al)⁴⁰ la IMRT redujo significativamente la dosis altas a corazón (V25) (V45), comparado con técnica 3D. En el presente estudio la técnica IMRT mejoró las dosis altas que recibía corazón, comparado con la técnica VMAT®. V25 V40 y V45; todas con diferencia significativa. En el estudio de (Rastogi et. al)⁴⁰ la IMRT redujo significativamente la dosis media a corazón comparado contra 3D; resultados similares a los obtenidos en el presente estudio, con reducción de la dosis media de IMRT vs 3D ($p=0.043$) y de IMRT vs VMAT® ($p=0.000$); ambas con diferencia significativa. (Tabla 1)

En el estudio de (Rastogi et. al)⁴⁰ la IMRT aumentó el volumen de dosis bajas a corazón (V5), comparado con técnica 3D; como se evidenció en el presente estudio, con mayor volumen en VMAT® media de 35.96%, IMRT 29.58 % y 3D 9.55 (Tabla 1).

Los planes de IMRT redujeron significativamente la dosis a corazón, comparado con planes VMAT®, como se ha observado en el estudio de (Chanchung MA; et. al.)⁹². En los 3D, redujeron significativamente la dosis a corazón, comparado con IMRT, con diferencia significativa. (Tabla 1)

En su estudio poblacional, (Darby et. al), reportó la incidencia de un evento cardiovascular mayor, en mujeres que habían recibido radioterapia, por cáncer de mama, y la tasa de cardiopatía isquémica, aumentó con cada Gray de exposición a 7.4%; así como se sabe que la toxicidad tardía se relaciona con el volumen de corazón que recibe 30 Gy.³⁷ La irradiación cardíaca se correlaciona estrechamente, con el desarrollo de eventos cardiovasculares que amenazan la vida, incluyendo; infarto de miocardio, revascularización coronaria, o muerte por cardiopatía isquémica.⁴² El riesgo de eventos coronarios mayores, aumenta a los 5 años, y continúa, al menos dos décadas.⁴² El riesgo incrementado de eventos coronarios mayores, aplica a nuevas tecnologías, utilizadas después de 1990.⁹¹ El riesgo absoluto relacionado a la radiación de eventos coronarios mayores aumenta significativamente en pacientes con cáncer de mama, con cardiopatía isquémica preexistente o factores de riesgo cardiovasculares. Técnicas modernas han disminuido la exposición del corazón a la radioterapia, sin embargo, el corazón aún recibe, de 1 a 5 Gy de irradiación en la mayoría de los pacientes.⁹¹ Se ha demostrado que el nivel de exposición puede llevar a cardiopatía isquémica.⁹⁶ Por lo tanto las tecnologías actuales de radioterapia, son insuficientes en disminuir el riesgo de toxicidad cardíaca a largo plazo.⁹¹

En el estudio de (Fogliata A; et. al), se obtuvieron dosis medias de corazón de 1.9 con una desviación estándar de ± 1.0 con la técnica de VMAT® RA_avoid; sin embargo hay que mencionar que en este estudio fueron 20 pacientes con cirugía

conservadora, y dosis de 40 Gy en 15 fracciones, utilizando técnica DIBH, con dos técnicas diferentes de VMAT®. ⁴⁴

En cuanto a la media a la arteria descendente anterior izquierda, la técnica VMAT® mejoró la dosis a 1452.81 cGy comprado con IMRT y con 3D, con diferencia significativa. Se mantuvo la disminución de dosis en arteria descendente anterior con margen de 2 mm ($p=0.001$). (Tabla 1) Valores de dosis mayores que los reportado por (Fogliata A; et. al). ⁴⁴

En el presente estudio, se obtuvo dosis medias menores a 10 Gy a esófago, en todas las modalidades de tratamiento; con dosis más bajas para la técnica de IMRT, con valores de 9.0 Gy; comparado con VMAT® con 9.6 Gy; y aún más bajas en 3D de 3.4 Gy, todas con diferencia significativa. (Tabla 1) La toxicidad esofágica se ha correlacionado con dosis medias mayores de 34 Gy.⁴⁹ Se ha reportado grandes volúmenes blanco en pacientes obesas y mamas voluminosas, y se ha correlacionado con dosis medias a esófago mayores, compradas con pacientes con mamas normales, debido a la anatomía desfavorable; sin embargo en nuestra serie este parámetro no se analizó. ⁵⁰

Para la valoración de la calidad de los planes, la región de la piel, también fue considerada; esta fue definida como, 5 mm del paciente dentro del cuerpo, alrededor de la región que engloba el PTV, como se realizó en el estudio de (Fogliata A; et. al). ⁴⁴

La técnica VMAT®, mejoró la dosis media a piel, con 40.6 Gy; comparado con IMRT 40.8 Gy y se observó dosis mayores en 3D 41.9 Gy, con diferencia significativa; valores mayores comparado con lo reportado por (Fogliata A; et. al), donde evalúa dos técnicas de VMAT®; sin embargo, la dosis de prescripción fue menor como ya se mencionó.⁴⁴

El V35 en piel, fue menor en la técnica VMAT® 77.14 %, IMRT 78.55 % y la mayor dosis se observó en la técnica 3D con 83.12 %; todas con diferencia significativa. (Tabla 1).

En D50 cm³, la media en piel para la técnica VMAT®, fue de 47.47 Gy; que se mejoró en la técnica de IMRT 47.44 Gy y se observó mayor dosis con la técnica 3D 48.49 Gy; todas con diferencia significativa ($p=0.000$). El D100 cm³ en piel para la técnica IMRT, fue de 43.0 Gy; que se mejoró en la técnica de VMAT® 42.8 Gy y se observó mayor dosis con la técnica 3D 44.6 Gy; todas con diferencia significativa ($p=0.000$) (Tabla1); son valores de mayor dosis comprado con lo reportado por (Fogliata A; et. al). ⁴⁴

En la mama contralateral el minimizar la irradiación es una prioridad alta, la dosis media deseada es de 1 Gy para radioterapia conformal, y de 3-4 Gy para IMRT y VMAT® se ha reportado previamente. Utilizando dos arcos de VMAT tangenciales, se podría mostrar que la dosis media a la mama contralateral puede ser reducida

hasta menos de 1 Gy en VMAT.⁴⁵ En la mama contralateral, la dosis media en los planes de VMAT® fue de 3.28 Gy; en IMRT dosis media de 2.47 Gy, con significancia estadística ($p=0.000$). Datos similares a los reportado en su estudio (Jensen CA et. al)⁹⁵; dosis de 2.63 Gy con una desviación estándar de ± 0.59 en VMAT®; sin embargo esta diferencia fue mayor en el estudio de (Chanchung MA; et. al.)⁹², hasta una media de 5.79 Gy, con una desviación estándar de 2.71 en los planes de VMAT®, con diferencia significativa. El V2 de la mama contralateral en VMAT®, se obtuvo un porcentaje de 83 %; en IMRT de 68.65 %; y en 3D 7.34 %; siendo la mayor dosis, en planes de VMAT® comparado con IMRT, con significancia estadística ($p=0.000$). En planes 3D, se observó menor volumen irradiado, que recibe 2 Gy comparado con IMRT, con diferencia significativa, ($p=0.045$) (Tabla1).

El V5 en mama contralateral en los planes de VMAT® fue de 47.37 %; en los planes de IMRT 38.63 %; y en los planes 3D con valor de 8.15 %; resultando mayor dosis en VMAT comparado con IMRT, con significancia estadística ($p=0.000$). (Tabla 1) valores mayores a los reportado en su estudio de (Jensen CA et. al)⁹⁵ en planes de VMAT de 10.56% con desviación estándar de ± 6.14 . y (Pasler et. al)⁵⁰ desde un 26.5 % a un 95 %.

Al comprar las unidades monitor entre los diferentes planes se observó en promedio mayor unidades monitor en los planes de VMAT® con 826.16 UM; en IMRT de 667.42 UM; con diferencia significativa, y menor cantidad de unidades monitor, en los planes 3D con 436.23 UM. (Tabla1)

En su estudio de (Chanchung MA; et. al.)⁹² de irradiación postmastectomía, en cáncer de mama izquierda, reportaron unidades monitor en técnica 3D 456.10 UM, equiparables con el presente estudio de 436.23 UM; sin embargo en nuestro estudio VMAT® 824.16 UM comparado con 403.60 UM; en IMRT5 campos, 1021.10 vs 667.42 UM en nuestra serie con 9 campos. De las principales ventajas de VMAT® sobre IMRT, es la reducción del tiempo de tratamiento y reducción de las unidades monitor, como lo reporta (Pasler et. al)⁵⁰ en su estudio, comparando tres tipos de energías (6, 10 y 15 MV), los planes de VMAT® alcanzó calidad similar de plan, mientras disminuyó el tiempo de tratamiento (medido desde el inicio del primer haz de tratamiento, hasta el final del último haz) a menos de 2 minutos comparado, con 8 minutos en IMRT y redujo las unidades monitor. Determinaron la eficiencia de tratamiento por el tiempo total de entrega de tratamiento y el número de unidades monitor, para cada volumen de tratamiento por fracción.⁵⁰ Al comparar las unidades monitor de nuestra serie con la de (Fogliata A, et. al)⁴⁴ de dos técnicas de VMAT®, obtuvieron promedio de 620 ± 60 en los planes de la técnica RA_avoid, sin embargo con dosis totales de 40 Gy totales, comparado con nuestra serie en VMAT®, con 824.16 UM, de dosis al PTV de 50 Gy en 25 fracciones.

Se podría preferir la conformidad de la dosis, al precio del baño de dosis bajas incrementadas, con un posible intento de disminuir la toxicidad aguda y tardía temprana. Por otra parte, el baño de dosis baja, más pequeño alcanzable, podría preferirse al precio de una conformidad de dosis baja, posiblemente intentando

reducir la toxicidad a largo plazo y el riesgo de una segunda neoplasia, como hace mención (Fogliata, A et. al).⁴⁴

El aplicar VMAT®, se ha investigado por diferentes autores, en tratamiento de irradiación a mama completa, irradiación parcial a mama, en sobreimpresión, y finalmente, esta técnica ha sido adoptada en algunas instituciones de forma rutinaria. RapidArc™ es una modalidad efectiva, en el tratamiento a pacientes a pared torácica, como técnicas avanzadas de radioterapia, con una mejor cobertura al blanco primario, y preservación de órganos riesgo ipsilaterales, y aceptable compromiso a los órganos contralaterales; como la dosis a la mama contralateral, de gran preocupación debido al riesgo de segundas neoplasias. Arcos de VMAT® tangenciales han demostrado tener ventajas en reducir dosis bajas de irradiación, especialmente en el corazón y estructuras contralaterales, a un costo pequeño con inferior cobertura al volumen a tratar, y homogeneidad; un segmento de arco de VMAT® provee mejor dosis de conformación y puede ser una ventaja en mamas grandes o en pacientes con tórax en tonel; por esta razón la edad del paciente y la geometría anatómica se debe considerar para determinar que técnica utilizar.⁴⁵

Una adecuada práctica, podría ser la realización de la optimización inversa en IMRT y en VMAT®; disminuyendo la dosis a todas las estructuras críticas y maximizar en lo posible la homogeneidad del volumen de tratamiento. Esto puede ser alcanzado, por objetivos de planeación altamente restrictivos, más restrictivos de lo que se requiere en la clínica y elegir el mejor plan de acuerdo a las metas dosimétricas deseadas. En ausencia de un consenso seguro actualmente, se podría utilizar y aplicar el principio ALARA.

La técnica VMAT®, aún es poco utilizada en la práctica diaria, y no se ha sugerido ampliamente el uso de esta modalidad de tratamiento por ASTRO, debido a que no existe suficiente evidencia, de ventajas clínicas documentadas en la actualidad. No existen datos a largo plazo y relación costo beneficio documentado hasta la fecha. Existe literatura que menciona el beneficio clínico cuando se incluye la cadena mamaria interna en CTV, se menciona que probablemente en un futuro, VMAT® podría ser gold estándar para pacientes con enfermedad locoregional con ganglios en la cadena mamaria interna.⁹⁵

XXI. CONCLUSIONES

En el presente estudio los planes de tratamiento con las tres técnicas alcanzaron adecuada homogeneidad de dosis y conformidad; así como adecuada cobertura del PTV, áreas de puntos calientes; el cual podría mejorar el control tumoral y reducir los puntos calientes relacionados con toxicidad en los tratamientos de radioterapia de las pacientes con cáncer de mama izquierda.

El índice de homogeneidad se mejoró en los planes de IMRT, comparado con los de VMAT®, con valores más cercanos a la unidad y ambos fueron mejores que los planes de la técnica 3D. Los planes de VMAT®, mejoraron el índice de conformidad, con valores más cercanos a la unidad comparado con IMRT y que 3D.

Se observó un aumento significativo en la cobertura en los planes de VMAT® comprado con IMRT, y estos dos, con mejor cobertura que los planes de técnica 3D; sin embargo con su limitación de ser un estudio retrospectivo y de no ser los planes de tratamiento, que recibió cada uno de los pacientes. En cuanto a dosis máxima, se mejoró con la técnica IMRT, comprado con VMAT® y ambos que con 3D. Los planes de IMRT y VMAT® mejoraron la precisión dosimétrica comparada con los planes 3D.

Se observó mejoría dosimétrica en la evaluación del V20 y dosis media, en pulmón ipsilateral, en la técnica de VMAT®, comparado con IMRT.

En pulmón ipsilateral la dosis bajas, V5 fue menor en VMAT® que en IMRT; pero fue menor en 3D comparado con las dos técnicas de intensidad modulada.

IMRT redujo la dosis media a corazón, comparado con la técnica VMAT®, pero la técnica 3D fue superior en términos de dosis media a corazón, que ambas, sin embargo con mucho menor cobertura del PTV. La dosis a la arteria descendente anterior, fue menor con técnica VMAT® que IMRT y que 3D; en ambos parámetros, dosis media y en dosis máxima, y con o sin margen de expansión de la arteria descendente anterior.

IMRT mejoró las dosis a las estructuras contralaterales (pulmón contralateral y mama contralateral), comparado con la técnica VMAT®. Los planes 3D redujeron significativamente el volumen que recibía dosis baja a mama contralateral y pulmón contralateral comparado con las dos técnicas de intensidad modulada.

Se observó menor dosis en cabeza humeral, en la técnica 3D; y la técnica VMAT® fue mejor que IMRT, con dosis medias promedio más altas.

En cuanto a la irradiación de tejido sano en dosis media, fue menor la irradiación con técnica de IMRT que con técnica VMAT®, y menor en técnica 3D comparado con ambas modalidades de intensidad modulada.

En esófago se observó menor dosis con IMRT, comparado con VMAT® y menor dosis con técnica 3D, que ambas modalidades de intensidad modulada.

En piel, con respecto a la dosis media, el V35 y D100cm³, en promedio, se observó menor dosis con la técnica de VMAT®, comparado con IMRT y ambas técnicas de intensidad modulada, menor que la técnica 3D.

Sin embargo las ventajas dosimétricas de cada una de las técnicas, se debería establecer en estudios aleatorizados, prospectivos, con muestras importantes, en el escenario de cáncer de mama izquierda, con cirugía conservadora y postmastectomía radical modificada y entre las diferentes técnicas; y responder a preguntas, sobre la tolerancia de los pacientes, calidad de vida y control local, y finalmente poder determinar, cuál sería la mejor técnica, en este escenario con irradiación ganglionar.

El uso de la técnica VMAT®, podría ser una opción en pacientes con cáncer de mama izquierda bien seleccionados, donde se logren los objetivos de la planeación y sea seguro para los pacientes.

**XXII ANEXO I HOJA DE
RECOLECCION DE
DATOS Y
PARÁMETROS
DOSIMÉTRICOS.**

No. De	No. Patología	Grupo de Edad	HER2/neu IHQ	HER2/neu FISH CISH	ER IHQ	PgR IHQ	Tipo histológico	Tamaño tumoral (cm)	PLV	Grado de diferenciación
Paciente/variable		0= <35 años 1= 35-45 años 2= 46-55 años 3= 56-65 años 4= >65 años	0=Negativo 1=Borderline 2=Positivo	0=Positivo 1=Negativo	0=Positivo 1=Negativo	0=Positivo 1=Negativo	0=Ductal infiltrante. 1=lobulillar infiltrante. 2=otro		0=Presente 1=Ausente	0=Grado I bien dif. 1=Grado II mod. dif. 2=Grado III pobr dif.
1										
2										
3										
4										
5										
6										
7										
8										
9										
10										
11										
12										
13										
14										
15										

	Fecha de Dx	Índice de homogeneidad	Índice de conformidad	Dosis máxima a PTV	Dosis media PTV	Dosis media pulmón ipsilat.	Cuantificar y comparar V5, V20, V55 de pulmón ipsilateral, medido en Gy entre las tres modalidades de radioterapia IMRT, VMAT®, 3D.	Dosis media a pulmón contralat.	Dosis media a corazón	Dosis a corazón V5, V25, V45	Dosis media mama contralat.	Grado de Radiodermatitis Tx
Paciente /variable												
1												
2												
3												
4												
5												
6												
7												
8												
9												
10												
11												
12												
13												
14												
15												

	Numero de campos en IMRT utilizados.	Número de campos en 3D utilizados.	Número de arcos utilizados en VMAT® ó RapidArc™	Dosis media a ADA izq.	Dosis máxima a ADA izq.	Dosis media a piel
Paciente /variable						
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						

XXIII TABLAS Y GRÁFICAS DE ANÁLISIS

Tabla 1. Cobertura de dosis del PTV, parámetros dosimétricos, y comparación entre los diferentes planes de tratamiento en pacientes con cáncer de mama izquierda, tratadas con nuevas tecnologías de radioterapia externa (VMAT®, IMRT, 3D) a mama o parrilla costal, más irradiación ganglionar regional; posterior cirugía conservadora o mastectomía radical modificada, atendidas en el Centro Médico ABC en el periodo de 2016-2018.

Órgano /Variable	Parámetro	VMAT Media±DS	IMRT Media±DS	3D Media±DS	VMAT vs IMRT (Valor de p)	IMRT vs 3D (Valor de p)	VMAT vs 3D (Valor de p)
Índice de homogeneidad		1.112 ±.0110	1.108 ±.013	1.130 ±.013	0.0017	0.1033	0.0121
Índice de conformidad		.912 ±.093	.870160 ±.098	.831 ±.100	0.000	0.069	0.054
PTV	Dosis máxima (cGy)	5558.132 ±53.323 (111%)	5542.09 ±67.105 (110.84%)	5654.472 ±66.842 (113.08%)	0.001	.074	0.008
	Dosis media (cGy)	5059.5 ±215.3057	4997.916 ±183.061	4854.4 ±347.471	.000	.0007	.0005
	V95%	91.230 ±9.346	87.010 ±9.873	83.181 9.993	.001	0.067	0.054
Pulmón ipsilateral	Dosis media (cGy)	1157 ±280.061	1237.156 ±278.345	1136.516 ±289.652	.000	.002	.0197
	V5 _{Gy} (%)	60.155 ±11.199	61.19 ±12.491	47.11 ±9.408	.000	.014	.018
	V20 _{Gy} (%)	19.457 ±6.789	22.762 ±7.188	26.756 ±6.707	.000	.005	.027

	V55 _{Gy} (%)	.000833 ±.00282		.0028 ±.01061	.000	.000	.345
Pulmón contralateral	Dosis media (cGy)	423.356 ±194.512	389.256 ±197.286	92.388 ±103.567	.000	.000	.000
	V5 _{Gy} (%)	27.716 ±18.554	25.008 ±17.749	1.0092 ±3.492	.000	.012	.004
Cabeza humeral izquierda	Dosis media (cGy)	1461.916 ±889.456	1498.352 ±879.439	616.344 ±664.416	.000	.0008	.0074
Tejido sano (Body-PTV)	Dosis media (cGy)	582.32 ±132.676	574.296 ±142.530	445.916 ±128.484	.000	.000	.000
	V10 _{Gy} (%)	15.534 ±4.533	15.774 ±5.172	10.543 ±3.1148	.000	.000	.000
Corazón	Dosis media (cGy)	552.872 ±197.716	514.252 ±183.852	320.56 ±103.143	.000	.043	.125
	V5 _{Gy} (%)	35.960 ±17.738	29.589 ±13.739	9.558 ±4.223	.000	.146	.417
	V25 _{Gy} (%)	2.064 ±2.741	2.052 ±2.618	2.422 ±1.641	.000	.038	.087
	V40 _{Gy} (%)	.2372 ±.4315	.2336 ±.3982	1.004 ±.908	.000	.139	.097
	V45 _{Gy} (%)	.0533 ±.1265	.0362 ±.08919	.5664 ±.6204	.000	.538	.347
Esófago	Dmax (cGy)	3947.7 ±1707.384	3789.048 ±1697.09	2468.484 ±1534.738	.000	.000	.000

	Dosis media (cGy)	968.536 ±501.430	903.796 ±444.291	344.692 ±215.740	.000	.000	.000
Piel	Dosis media (cGy)	4062.416 ±252.406	4084.5 ±233.7953	4199.708 ±215.025	.000	.019	.002
	V35 _{Gy} (%)	77.142 ±10.003	78.553 ±9.670	83.121 ±8.457	.000	.0012	.0009
	D50 cm3 a Piel (cGy)	4747.432 ±322.819	4744.76 ±300.265	4849.076 ±212.497	.000	.000	.000
	D100 cm3 a Piel (cGy)	4287.072 ±555.717	4300.216 ±527.241	4460.328 ±486.716	.000	.000	.000
Mama contralateral	Dosis media (cGy)	328.17 ±206.73	247.49 ±187.50	56.76 ±14.27	.000	.9013	.4227
	V2 _{Gy} (%)	83.000 ±18.952	68.65 ±19.190	7.342 ±5.887	.000	.0452	.0809
	V5 _{Gy} (%)	47.3792 ±20.0184	38.6348 ±17.2366	8.1552 ±3.8328	.000	.129	.0724
Unidades monitor	UM entre los diferentes planes	824.166 ±169.746	667.426 ±171.965	436.230 ±87.247	.000	.7451	.9696
ADA izquierda	Dosis media (cGy)	1452.812 ±748.881	1530.352 ±720.007	1679.884 ±830.639	.000	.0188	.0275
	Dosis máxima (cGy)	3413.044 ±1203.472	3491.164 ±1042.721	4202.192 ±1332.799	.000	.0057	.0021

ADA izquierda+2mm	Dosis media (cGy)	1457.852 ±713.454	1530.088 ±684.441	1632.96 ±781.047	.000	.0198	.0285
	Dosis máxima (cGy)	3823.996 ±1108.41	3909.864 ±909.743	4458.452 ±1225.432	.000	.0075	.0004

Tabla 2. Características clínicas y del tumor, en 25 pacientes con cáncer de mama izquierda, tratadas con nuevas tecnología de radioterapia externa (VMAT®, IMRT, 3D) a mama o parrilla costal, con irradiación ganglionar regional; posterior cirugía conservadora o mastectomía radical modificada, atendidas en el Centro Médico ABC en el periodo de 2016-2018.

Característica (n= 25)	Valor (%)
Edad (Años)	
Media	55.72
Rango	34-84
Estado menopáusico (n)	
Pre-menopáusica	9 (36 %)
Post-menopáusica	16 (64 %)
Etapa clínica (n)	
Temprana (IA-IIA)	8 (32 %)
Localmente avanzada IIB-IIIA)	13 (42 %)
Metastásica (IV)	1 (4 %)
NE	3 (12 %)
Tamaño tumoral (n)	
T1	10 (40 %)
T2	8 (32 %)
T3	1 (4 %)
T4	2 (8 %)
TX	3 (12 %)
NE	1 (4 %)
Estadio Ganglionar (n)	
pN0	4 (16 %)
pN1	10 (40 %)
pN2	4 (16 %)
pN3	5 (20 %)
NX	2 (8 %)

Tipo de cirugía (n)	
Mastectomía segmentaria	11 (44 %)
Mastectomía radical modificada	14 (56 %)
Tipo de quimioterapia (n)	
Neo-adyuvante	8 (32 %)
Adyuvante	5 (20 %)
Sin quimioterapia	11 (44 %)
Otro	1 (4 %)
Cuadrante de la mama	
Superior externo	10(40 %)
Multicéntrico	4 (16 %)
Retroareolar	1 (4 %)
Inferior interno	2 (8 %)
Inferior externo	1 (4 %)
s/r	7 (28 %)

s/r sin reporte.

Tabla 3. Características clínico-patológicas del tumor, en 25 pacientes con cáncer de mama izquierda, tratadas con nueva tecnología de radioterapia externa (VMAT®, IMRT, 3D), a mama o parrilla costal, más irradiación ganglionar regional; posterior cirugía conservadora o mastectomía radical modificada, atendidas en el Centro Médico ABC en el periodo de 2016-2018.

Tipo Histológico (n=25)	
Ductal infiltrante	16 (64 %)
Lobulillar infiltrante	4 (16 %)
Mixto	3 (12 %)
Otro	2 (8 %)
Grado de Diferenciación (n)	
Bien diferenciado I	3 (12 %)
Moderadamente diferenciado II	13 (52 %)
Pobremente diferenciado III	5 (20 %)
s/r	4 (16 %)
Permeación Linfovascular (n)	
Presente	16 (64 %)
Ausente	6 (24 %)
s/r	3 (12 %)
Permeación perineural (n)	
Presente	4 (16 %)
Ausente	13 (52 %)
s/r	8 (32 %)
Receptores Estrógenos	
Positivo	19 (76 %)
Negativo	2 (8 %)
s/r	4
Receptores Progesterona	
Positivo	16 (64 %)
Negativo	5 (20 %)
s/r	4
Receptores Hormonales	
Positivo	20 (80 %)
Negativo	1 (4 %)
s/r	4
HER2/neu (n)	
Negativo	16 (64 %)

Positivo	3 (12 %)
s/r	6
Ki-67 (n)	
≥20 %	14 (56 %)
<20 %	4 (16 %)
s/r	7 (28 %)

s/r (sin reporte), HER2/neu (Human epidermal growth factor receptor type 2), VMAT ®(Volumetric Modulated Arc Therapy), IMRT (Radioterapia de intensidad modulada) 3DCRT, (radioterapia conformal).

Tabla 4. Tamaño tumoral en pacientes con cáncer de mama izquierda, tratadas con nuevas tecnología de radioterapia externa (VMAT®, IMRT, 3D) a mama o parrilla costal, más irradiación ganglionar regional; posterior cirugía conservadora o mastectomía radical modificada, atendidas en el Centro Médico ABC en el periodo de 2016-2018.

	Porcentaje (%)	(T) Tumoral
10	40 %	<2cm (T1)
8	32 %	2-5cm (T2)
1	4 %	>5cm (T3)
2	8 %	Piel y/o pared torácica (T4)
3	12 %	Tx
1	4 %	NE

Tabla 5. Grado de radiodermatitis por tratamiento otorgado en pacientes con cáncer de mama izquierda, tratadas con nuevas tecnologías de radioterapia externa (VMAT®, IMRT, 3D) a mama o parrilla costal, más irradiación ganglionar regional; posterior cirugía conservadora o mastectomía radical modificada, atendidas en el Centro Médico ABC en el periodo de 2016-2018.

Clasificación RTOG ⁹⁰	VMAT®	IMRT	3DCRT
Grado 0-I (eritema pálido leve, descamación seca, depilación, disminución de la sudoración)	13 (52%)	1 (4%)	1 (4%)
Grado II (eritema brillante, descamación húmeda en parches, edema moderado)	7 (28%)	0 (0 %)	0 (0 %)
Grado III (descamación húmeda confluyente en otras áreas, adema en pliegues)	0 (0 %)	0 (0 %)	3 (12%)
Grado IV (ulceración, hemorragia, necrosis.)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

VMAT ® (Volumetric Modulated Arc Therapy), radioterapia de intensidad Modulada (IMRT), (3DCRT) radioterapia conformal.

Tabla 6. Características de planeación, de planes de VMAT® que se convirtieron a IMRT y 3D en pacientes con cáncer de mama izquierda, tratadas con nuevas tecnología de radioterapia externa, a mama o parrilla costal, más irradiación ganglionar regional; posterior cirugía conservadora o mastectomía radical modificada, atendidas en el Centro Médico ABC en el periodo de 2016-2018.

PTV	(cc)
Media	902.70
Volumen promedio	923.18
Desviación estándar	342.80
Rango	323.12-1693.17
Plan de tratamiento otorgado (n)	
VMAT®	20 (80 %)
IMRT	1 (4 %)
3D	4 (16 %)
Número de semi-arcos VMAT® (n)	
4	21 (84%)
3	1 (4 %)
2	3 (12%)
Número de campos de IMRT (n)	
9	5 (20 %)
7	20 (80 %)
Número de campos 3DCRT (n)	
4	2 (8 %)
3	19 (76 %)
2	4 (16 %)
Número de sub-campos en 3DCRT (n)	
8	2 (8%)
6	3 (12%)
4	15 (60%)
3	1 (4%)
2	3 (12%)
Sin sub-campos	1 (4%)
Unidades monitor por técnica	
VMAT®	Media 824.166
IMRT	667.426
3D	436.230

PTV (planning target volumen) VMAT ® (Volumetric Modulated Arc Therapy), radioterapia de intensidad Modulada (IMRT), (3DCRT) radioterapia conformal.

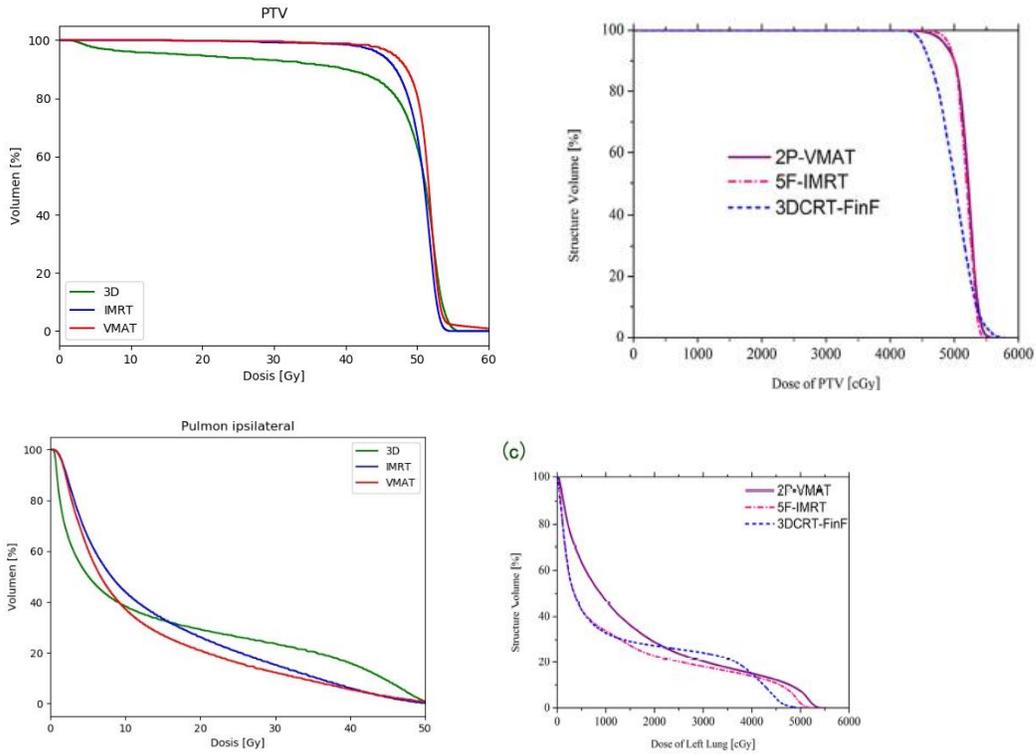
Tabla 6.- Comparación de estudios dosimétricos con nuevas técnicas de tratamiento de radioterapia en cáncer de mama izquierda.

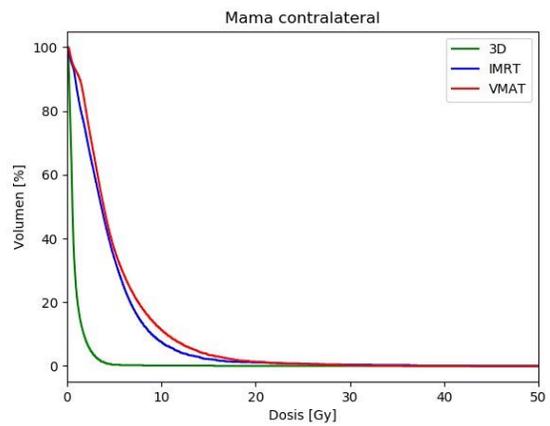
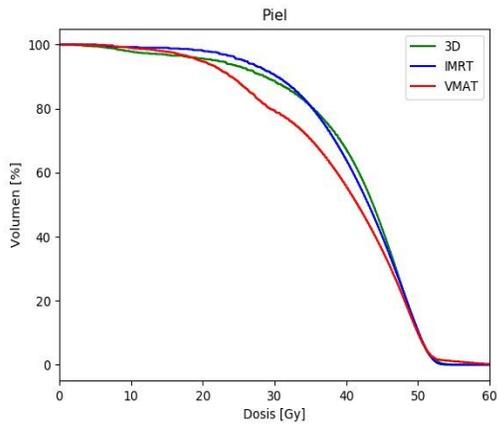
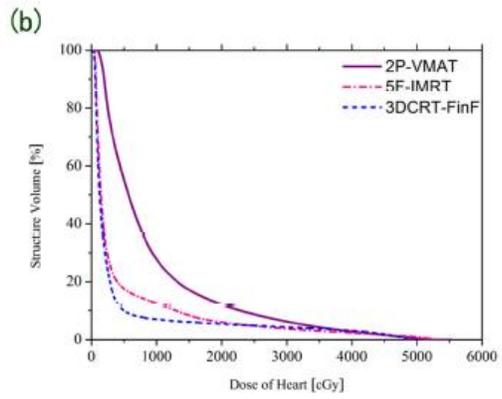
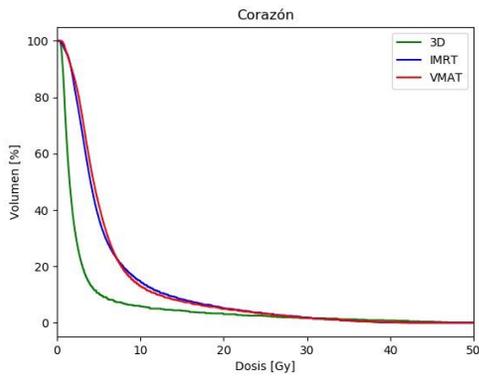
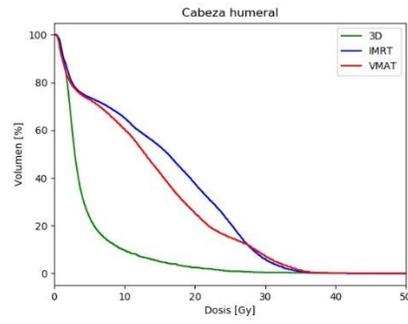
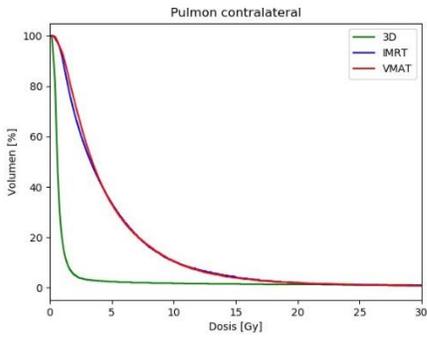
Estudios dosimétricos con técnicas de RT en cáncer de mama izquierda	CM ABC, CDMX	Chanchung MA, Shantou, China ⁹²	Fogliata A, Milán Italia ⁴⁴
Dosis por fracción al PTV	50 Gy en 25 fx	50 Gy en 25 fx	40.05 Gy en 15 fracciones
Planeación, VMAT®, IMRT, 3D	4 arcos parciales, 7F IMRT, 3D 3 campos y 4 subcampos	VMAT® 2 AP, IMRT 5C, 3D 4 campos	Dos técnicas de arcos parciales
Objetivos, OAR	IC, IH , 8 (OAR), UM PIEL	IC, IH , 8 (OAR), UM	No IH, No IC, 8 OAR, PIEL, UM
Técnicas de radioterapia	VMAT®, IMRT, 3D	VMAT® 2 AP, IMRT 5C, 3D 4 campos	RA_Avoid, RA_Full
(n)	25 pacientes	10 pacientes	20 pacientes
Uso de DIBH	No	no	si
Conclusiones	IMRT y VMAT®, podrían ser una opción en pacientes con cáncer de mama izquierda bien seleccionados, donde se logren los	IMRT otorga ventajas dosimétricas vs VMAT y 3D	Reducción de dosis a OAR críticos, a precio de mayor irradiación dosis bajas a tejido sano.

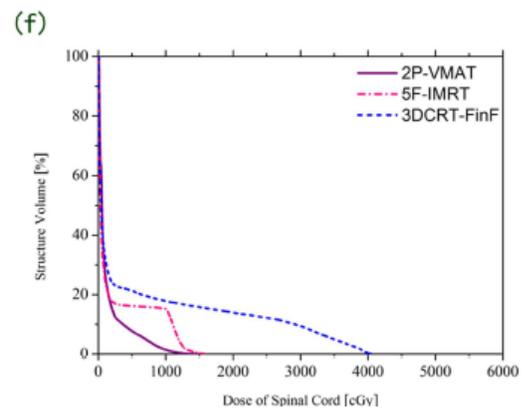
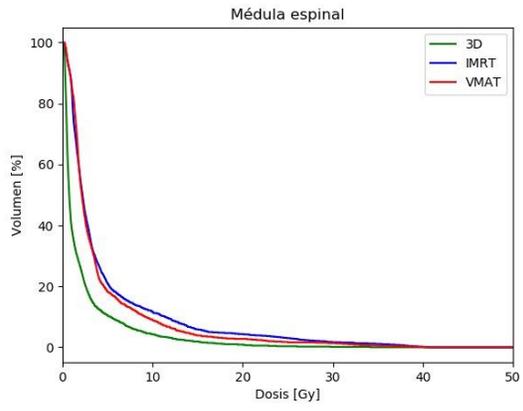
objetivos de
planeación.

Órganos de riesgo (OAR) RA_Avoid técnica de VMAT con áreas de avoidance, RA_Full tratamiento con VMAT con arcos parciales sin áreas de avoidance. s/r (sin reporte), VMAT ®(Volumetric modulated arc therapy), IMRT (Radioterapia de intensidad modulada) 3D (radioterapia conformal), DIBH (detención de la respiración en inspiración forzada), Fx (fracciones).

Figura 2. Comparación de promedio de histogramas dosis volumen entre planes de VMAT, IMRT y 3D conformal. Los cuadros muestran los DVHs y su comparación con el estudio de Chanchung MA; et. al, Planning Target Volume (PTV), pulmón ipsilateral, pulmón contralateral, cabeza humeral, corazón, piel, mama contralateral, y médula espinal.







XXIV. BIBLIOGRAFÍA.

- 1.- Ruddon RW. Characteristics in Human Cancer In: Cancer Biology. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2007. p. e3-e16.
- 2.- Croce CM. Oncogenes and Cancer. N Engl J Med 2008;358:502-11.
- 3.- Hanahan D; et. al ; Hallmarks of Cancer: The Next Generation. Cell 144, March 4, 2011 ^a2011 Elsevier Inc.
- 4.- Bray, F; et. al; Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: Cancer J Clin. 2018;68:394-424. © 2018 American Cancer Society.
- 5.- Siegel RL; et. al; Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin 2016;66:7-30.
- 6.- De Santis C; et. al; Breast cancer statistics. 2014 CA Cancer J Clin 2014;64:52-62.
- 7.- Clarke M; et. al; Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005;365:1687-1717.
- 8.-Siegel RL; et. al; Cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin 2015;65:5-29.
- 9.-Mohammad H; et. al; Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. The Lancet 2011;6736:61351-61352
- 10.-Berry DA; et.al; Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. N Engl J Med 2005;353:1784-1792.
- 11.- Sherwell Cabello S; et. al; Economic impact of breast cancer in Mexico [abstract]. In: Proceedings of the 2016 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2016 Dec 6-10; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2017;77(4 Suppl):Abstract nr P2-07-15.
- 12.- Moskowitz CS; et. al; Breast cancer after chest radiation therapy for childhood cancer. Clin Oncol 2014;32:2217-2223.
- 13.- Aguilar-Cordero MJ; et. al; Obesidad y su implicación en el cáncer de mama. Nutr Hosp 2011;26(4):899-903.
- 14.- Hortobagyi GNCL; et. al; Breast. In: AJCC cancer staging manual. Eighth ed. 2017. New York, Springer.

- 15.- National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer screening and diagnosis (Version 3.2018). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast-screening.pdf October 4, 2018.
- 16.- Eberl MM; et. al; BI-RADS Classification for Management of Abnormal Mammograms. *J Am Board Fam Med* 2006;19:161–4.
- 17.- Lehtimäki T; et. al; Long-term prognosis of breast cancer detected by mammography screening or other methods. *Breast Cancer Res* 2011;13:r 134.
- 18.- Tabár L; et al; Swedish two-county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. *Radiology* 2011;260:658-63.
- 19.- National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer (Version 3.2018). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf Accessed December 6, 2018.
- 20.- Lyman GH; et al; Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update *J Clin Oncol* 35:561-564. © 2016 by American Society of Clinical Oncology
- 21.- Cl L; et. al; Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer* (2005);93(9),1046-52.
- 22.- Li CI; et. al; Risk of Mortality by Histologic Type of Breast Cancer Among Women Aged 50 to 79 Years. *Arch Intern Med.* 2003;163:2149-53.
- 23.- Bradley KT. Prognostic and Predictive Factors in Breast Cancer. CAP Cancer Committee. 2007. Disponible en http://www.cap.org/apps/cap.portal?_nfpb=true&cntvwrPtlActionOverride=%2Fportlet%2FcontentViewer%2Fshow&_windowLabel=cntvwrPtl&cntvwrPtl%7BactionForm.contentReference%7D=newspath%2F0709%2Fprognostic_and_predictive_factors_in_breast_cancer.html&_state=maximized&_pageLabel=cntvwr
- 24.- Fitzgibbons PL; et. al; Prognostic Factors in Breast Cancer College of American Pathologist Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124: 966–75
- 25.- Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and Predictive Factors in Early-Stage Breast Cancer. *The Oncologist* 2004;9:606-16.
- 26.- Pérez VM; et. al; Diagnóstico Histopatológico y Factores Pronóstico en Cáncer Infiltrante de Glándula Mamaria. *Cancerología* 2008; 3:7-17.

- 27.- Amat S; et. al; High prognostic significance of residual disease after neoadjuvant chemotherapy: a retrospective study in 710 patients with operable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2005;94(3):255–63.
- 28.- Slamon DJ; et. al; Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. Jan 9 1987; 235(4785):177-82.
- 29.- Wolff AC; et. al; American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:18-43
- 30.- Hudis CA. Trastuzumab—Mechanism of Action and Use in Clinical Practice. *N Engl J Med* 2007; 357:39-51.
- 31.- Lin NU, Winer EP. Brain Metastases: The HER2 Paradigm .*Clin Cancer Res* 2007;13(6),1648-55
- 32.- Kumar GL, Rudbeck L, eds. Education Guide Immunohistochemical Staining Methods 5^a ed. Carpinteria, (CA). Dako North America 2009; p.e11,e156.
- 33.- Hammond ME; et. al; American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 907-22.
- 34.- Knaul F, Nigenda G; et. al; Cáncer de mama en México: una prioridad apremiante. *Salud Publica Mex* 2009;51 2:S335-S44.
- 35.- Rodríguez S, Capurso M. Epidemiología del cáncer de mama. *Ginecol Obst Méx* 2006;74:585-93.
- 36.- Knaul FM; et. al; El costo de la atención médica del cáncer mamario: el caso del Instituto Mexicano del Seguro Social. *Salud Publica Mex* 2009;51 supl 2:S286-S295.
- 37.- Darby SC; et. al; Radiation related heart disease: current knowledge and future prospects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: 656–65.
- 38.- Zhou GX; et. al; Clinical dosimetric study of three radiotherapy techniques for postoperative breast cancer: Helical Tomotherapy, IMRT, and 3D-CRT. *Technol Cancer Res Treat* 2011;10:15-23.
- 39.- Fiorentino A; et. al; Three-dimensional conformal versus intensity modulated radiotherapy in breast cancer treatment: is necessary a medical reversal? 2016 *Radio Med*, 122(2), 146–153.

- 40.- Rastogi K; et. al; Dosimetric comparison of IMRT versus 3DCRT for post-mastectomy chest wall irradiation. *Radiat Oncol J* 2018; 36(1): 71-78
- 41.- Cancer Treatment Centers of America. IMRT for breast cancer. Boca Raton, FL: Cancer Treatment Centers of America; c2018 [cited 2018 Mar 1]. Available from: <https://www.cancercenter.com/breast-cancer/imrt>.
- 42.- Darby SC; et. al; Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J* 2013; 368: 987–98.
- 43.- Feng M; et. al Development and validation of a heart atlas to study cardiac exposure to radiation following treatment for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79: 10–8.
- 44.- Fogliata A; et al; Dosimetric trade-offs in breast treatment with VMAT technique. *Br J Radiol* 2017; 90: 20160701.
- 45.- Subramaniam S; et. al; Chest wall radiotherapy with volumetric modulated arcs and the potential role of flattening filter free photon beams. *Strahlenther Oncol* 2012 188:484–491.
- 46.- Jaggi R; et. al; Evaluation of Four Techniques Using Intensity-Modulated Radiation Therapy for Comprehensive Locoregional Irradiation of Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:1594–603.
- 47.- Gagliardi G; et. al. Radiation dose-volume effects in the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:77–85.
- 48.- International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU). ICRU Report No. 83: Prescribing, Recording, and Reporting Photon-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT)
- 49.- Singh AK; et. al; Predictors of radiation-induced esophageal toxicity in patients with non-small cell lung cancer treated with three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2003) 55:337–341
- 50.- Pasler M; et. al. Node-positive left-sided breast cancer: does VMAT® improve treatment plan quality with respect to IMRT? *Strahlenther Onkol* 2013 · 189:380–386
- 51.- Goodwin A, et. al; Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Nov 21;(11):CD000563
- 52.- Paulsson AK; et. al; Breast Cancer. Hansen EK. *Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology*. Switzerland. Springer. 2018. p. 343-391.

53.- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10, 801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; 378: 1707–16.

54.- Fisher B, et. al; Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1233-41.

55.- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet*. 2014 Jun 21;383(9935):2127-35.

56.- Group ST; et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet* 2008;371:1098-1107.

57.- Group ST; 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* 2008;9:331-341

58.- Whelan TJ; et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010;362:513-520.

59.- Owen JR, et al. Effect of radiotherapy fraction size on tumor control in patients with early-stage breast cancer after local tumor excision: long-term results of a randomized trial. *Lancet Oncol*. 2006;7(6):467–71

60.- Bartelink H, 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 randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(1):47–56.

61.- Amin, A; et. al. Dosimetric Comparison between Conventional 2D and 3D Conformal Radiotherapy in the Treatment of Intact Breast Cancer. *Journal of Cancer Therapy*, 8, 663-671.

62.- Bentel G; et. al. Variability of the location of internal mammary vessels and glandular breast tissue in breast cancer patients undergoing routine CT-based treatment planning. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* (1999); 44:1017–25

63.- Pereira DC; et. al; Segmentation and detection of breast cancer in mammograms combining wavelet analysis and genetic algorithm. *Comput. Methods Programs Biomed.* (2014);114:88–101.

64.- Bradley JA; et. al; Novel Radiotherapy Techniques for Breast Cancer. *Annu. Rev. Med.* (2018);69:30.1–30.12.

65.- Lee NY; et. al; Target Volume Delineation for Conformal and Intensity-Modulated Radiation Therapy. 2015. Springer International Publishing Switzerland 2015.

66.- Hjelstuen MH; et al; Radiation during deep inspiration allows loco-regional treatment of left breast and axillary, supraclavicular and internal mammary lymph nodes without compromising target coverage or dose restrictions to organs at risk. (2012); *Acta Oncol.* 51:333–44.

67.- Bradley JA; et al. 2016. Initial report of a prospective dosimetric and clinical feasibility trial demonstrates the potential of protons to increase the therapeutic ratio in breast cancer compared with photons. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 95:411–21

68.- MacDonald SM; et al; 2013. Proton therapy for breast cancer after mastectomy: early outcomes of a prospective clinical trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 86:484–90

69.- Ares C; et al; Postoperative proton radiotherapy for localized and locoregional breast cancer: potential for clinically relevant improvements? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* (2010) 76:685–97

70 Xu N; et al. 2014. Can proton therapy improve the therapeutic ratio in breast cancer patients at risk for nodal disease? *Am. J. Clin. Oncol.* 37:568–74

71.-Webb S. 2009. Volumetric-modulated arc therapy: its role in radiation therapy. [http:// medicalphysicsweb.org/cws/article/opinion/39542](http://medicalphysicsweb.org/cws/article/opinion/39542).

72.-Popescu CC; et. al. volumetric modulated arc therapy improves dosimetry and reduces treatment time compared to conventional intensity-modulated radiotherapy for locoregional radiotherapy of left-sided breast cancer and internal mammary nodes. *International Journal Radiation Oncology Biology Physics* volume 76, number 1, 2010.

73.- Johansen S; et. al; A planning comparison of dose patterns in organs at risk and predicted risk for radiation induced malignancy in the contralateral breast following radiation therapy of primary breast using conventional, IMRT and volumetric modulated arc treatment techniques. (2009); *Acta Oncol.* 48:495–503

74.- Boman E; et. al. A new split arc VMAT technique for lymph node positive breast cancer. (2016); *Phys. Med.* 32:1428–36.

75. Donovan E; et al. Randomised trial of standard 2D radiotherapy (RT) versus intensity modulated radiotherapy (IMRT) in patients prescribed breast radiotherapy. (2007). *Radiother. Oncol.* 82:254–64

76. Mulliez T; et. al. Hypofractionated whole breast irradiation for patients with large breasts: a randomized trial comparing prone and supine positions. (2013); *Radiother. Oncol* 108:203–8
77. Barnett GC; et al. The Cambridge Breast Intensity-modulated Radiotherapy Trial: patient- and treatment-related factors that influence late toxicity. (2011) *Clin. Oncol.* 23:662–73
78. Livi L; et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial. (2015) *Eur. J. Cancer* 51:451–63
79. Pignol JP; et. al. Ten years results of the Canadian breast intensity modulated radiation therapy (IMRT) randomized controlled trial. (2016) *Radiother. Oncol.* 121:414–19.
- 80.- Sardaro A; et al. Radiation-induced cardiac damage in early left breast cancer patients: risk factors, biological mechanisms, radiobiology, and dosimetric constraints. *Radiother Oncol.* 103, 133–142 (2012).
- 81.- Ma, J. et al. Post mastectomy linac IMRT irradiation of chest wall and regional nodes: dosimetry data and acute toxicities. (2013) *Radiat Oncol.* 8, 81.
- 82.-Donovan, E. et al. Randomised trial of standard 2D radiotherapy (RT) versus intensity modulated radiotherapy (IMRT) in patients prescribed breast radiotherapy. (2007) *Radiother Oncol.* 82, 254–264
- 83.- Ma, C. et al. Dosimetric Comparison and Evaluation of Three Radiotherapy Techniques for Use after Modified Radical Mastectomy for Locally Advanced Left-sided Breast Cancer. (2015) *Sci. Rep.* 5, 12274
- 84.- Taylor A; et. al. Intensity-modulated radiotherapy—what is it? *Cancer Imaging* (2004) 4, 68–73.
- 85.- Emami B; et. al Influence of MRI on target volume delineation and IMRT planning in nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57(2): 481–8.
- 86.- Herk V; et. al; Quantification of organ motion during conformal radiotherapy of the prostate by three dimensional image registration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33(5): 1311–20.
- 87.- Jaffray DA; et. al; Flat-panel cone-beam computed tomography for image-guided radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53(5): 1337–49.

- 88.- Algara M; et. al. Simulación del tratamiento. 2014. ARÁN Ediciones, Madrid, España.
- 89.-Skandalakis LJ; et. al; Breast in: Surgical Anatomy and Technique A Pocket Manual. 4th ed Springer Science Business New York 2014. P.e91-e112
- 90.-Kole AJ, et. al; Acute radiation dermatitis in breast cáncer patients: challenges and solutions Breast Cancer. Targets and Therapy 2017;9 313–323
- 91.-Taylor CW; et. al; Cardiac exposures in breast cancer radiotherapy: 1950s-1990s. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 69, 1484–1495 (2007).
- 92.- Chanchung MA; et. al, Dosimetric Comparison and Evaluation of Three Radiotherapy Techniques for Use after Modified Radical Mastectomy for Locally Advanced Left-sided Breast Cancer. Scientific Reports | 5:12274
- 93.- Feuvret L; et. al. Conformity index: A review. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 64, No. 2, pp. 333–342, 2006
- 94.- Yoon M; et. al A new homogeneity index based on statistical analysis of the dose–volume histogram. Journal of Applied Clinical Medical Physics, Vol. 8, No. 2, Spring 2007.
- 95.- Jensen CA; et.al; Robustness of VMAT and 3DCRT plans toward setup errors in radiation therapy of locally advanced left-sided breast cancer with DIBH. Physica Medica 45 (2018) 12–18.
- 96.-Shimizu, Y. et al. Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data, 1950-2003. BMJ. 340, b5349 (2010).
- 97.- Youqun L; et. al Modified Volumetric Modulated Arc Therapy in Left Sided Breast Cancer After Radical Mastectomy With Flattening Filter Free Versus Flattened Beams. Medicine _ Volume 95, Number 14, April 2016
- 98.- Wang Y, Vidan E, Bergman GW. Cardiac motion of coronary arteries: variability in the rest period and implications for coronary MR angiography. Radiology 1999; 213: 751–8.
- 99.- Kahan Z, Csenki M, Varga Z, et al. The risk of early and late lung sequelae after conformal radiotherapy in breast cáncer patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;68:673-81.
- 100.- Marks LB, et al. Radiation dose-volume effects in the lung. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76(3 Suppl):S70-6.

101.- Li W; et. al. IMRT versus 3D-CRT for post-mastectomy irradiation of chest wall and regional nodes: a population-based comparison of normal lung dose and radiation pneumonitis. *Int J Clin Exp Med* 2016;9:22331-7.

102.- Rudat V, et. al;. Tangential beam IMRT versus tangential beam 3D-CRT of the chest wall in postmastectomy breast cancer patients: a dosimetric comparison. *Radiat Oncol* 2011;6:26.

103.- MA, J; et. al; Post mastectomy linac IMRT irradiation of chest wall and regional nodes: dosimetry data and acute toxicities. *Radiation Oncology* 2013, 8:81

104.- Lievens, Y., et al. Activity-based costing: a practical model for cost calculation in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:522-35.

105.- Yong, J., et al. Estimating the costs of IMRT and 3D-CRT in Ontario. *Curr Oncol* 2016.

106.- Radiotherapy for Metastatic Breast Cancer in Mexico: Results from the 2015 National Survey *Rev Inves Clin.* 2017;69:11-9