

Gradu Amaierako Lana

Medikuntza Gradua

# IRRADIAZIO PARTZIALA BULARREKO MINBIZIAREN TRATAMENDUAN

Egilea:

MARIA SERRANO OARBEASCOA

Zuzendaria:

MAITE ISPIZUA OJANGUREN

© 2019, Maria Serrano Oarbeascoa

Leioa, 2019ko apirilaren 15a



## **AURKIBIDEA**

1. SARRERA.....	1
1.1. BULARREKO MINBIZIA.....	1
1.1.1. Epidemiologia.....	1
1.1.2. Motak.....	2
1.1.3. Diagnostikoa.....	3
1.1.4. Tratamendua.....	4
1.2. ERRADIOTERAPIA.....	6
1.2.1. Erradioterapia motak.....	6
1.2.2. Erradioterapia bularreko minbizian.....	6
1.2.3. Tratamendu erradioterapikoaren planifikazioa.....	7
1.2.4. RT-aren egungo arazoak eta alternatibak.....	8
1.3. IRRADIAZIO PARTZIALA BULARREKO MINBIZIAN.....	9
1.3.1. ASTRO-ko kriterioak.....	10
1.3.2. Teknika-motak.....	12
1.3.3. Brakiterapia interstiziala.....	14
1.3.4. Toxikotasuna eta epe luzeko eragina.....	20
1.3.5. Eraginkortasuna eta hilkortasuna.....	21
2. MATERIALAK ETA METODOAK.....	22
2.1. PAZIENTEEN HAUTAPENA.....	23
2.2. PAZIENTEEK JASOTAKO TRATAMENDUA.....	24
3. HIPOTESIA ETA HELBURUAK.....	25
4. EMAITZAK.....	26

4.3. TOXIKOTASUN AKUTUA ETA JARRAIPENA.....	27
4.4. GAIXOTASUNAREN EBOLUZIOA ETA BIZIRAUPENA.....	29
5. EZTABAIDA.....	30
6. ONDORIOAK.....	32
7. BIBLIOGRAFIA.....	34

## **1. SARRERA**

### **1.1. BULARREKO MINBIZIA**

Bularreko minbizia osasun publikoko arazo garrantzitsua bilakatu da mundu mailan. Izan ere, gaur egun mundu osoko tumore ohikoenetako bat da eta emakumeen artean gehien ematen dena. Oso neoplasia prebalentea den arren, bere pronostikoa gero eta hobetua da; azken urteotan garatu diren screening-teknika eta tratamendu berriei esker, detekzioa goiztiarragoa eta sendaketa-tasak altuagoak direlako, hurrenez hurren. Gainera, populazioan gaixotasun honekiko dagoen kontzientziakzioa geroz eta handiagoa da (1). Ondorioz, oso garrantzitsua litzateke, alde batetik emakumeen hezkuntza sustatzea, arrisku-faktoreen eta detekzio goiztiarraren inguruko sentsibilizazioa handituz. Bestetik, osasungintza-arloan gaixotasun honen prebentzio eta kontrol-planak bermatu behar dira, diagnostiko ahalik eta goiztiarrena eginez, tratamendu sendagarria eskaintzeko aukera edukitzeko (2).

#### **1.1.1. Epidemiologia**

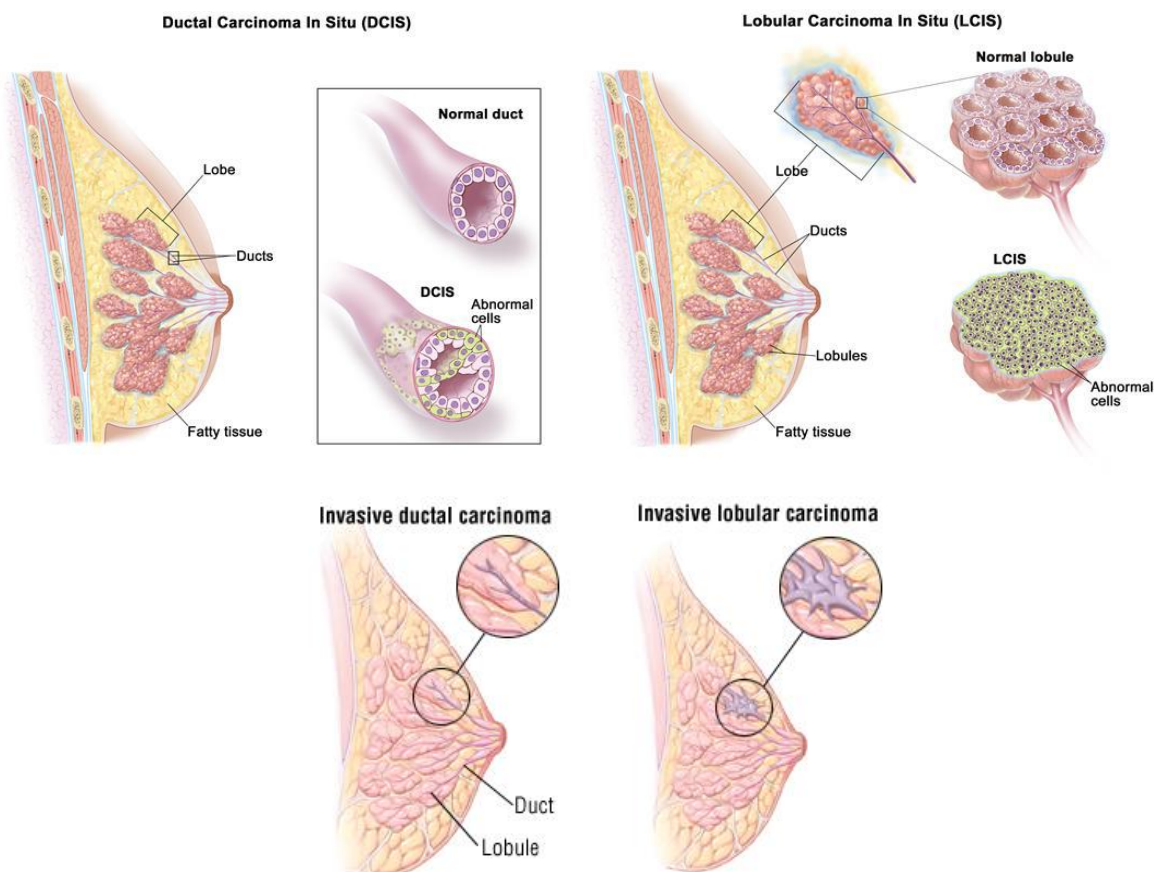
Bularreko minbizia mundu-mailako neoplasia ohikoenetako bat da. GLOBOCAN-eko datuen arabera (3), 2018. urtean 2.088.849 kasu berri diagnostikatu ziren mundu osoan (diagnostikatutako neoplasien 11.6%) eta honen ondoriozko heriotza-kasuak 626.679 izan ziren. Emakumeen arteko minbizirik ohikoena da, emakumeen neoplasien %18a suposatzen duelarik, eta baita minbiziaren ondoriozko heriotza kausa nagusiena. Estatu Batuetan, adibidez 8 emakumetatik 1-ek bularreko minbiziaren diagnostikoa du. Gaur egun dauden prebalentzia eta intzidentzia datuekin, aurreikusten da 2021. urtean bularreko minbiziaren intzidentzia 100.000 emakumetik 85-koa izango dela (1). Ondorioz, esan daiteke osasun publikoko arazo garrantzitsua bilakatu dela.

Distribuzio demografikoari dagokionez, intzidentzia handiagoa da herrialde garatuetan, baina hilkortasun-tasa, ordea, handiagoa litzateke garapen bidean dauden herrialdeetan (2).

### 1.1.2. Motak

Bularreko minbizia hainbat modutan sailkatu daiteke, kriterio ezberdinak kontuan hartuz. Histologiari dagokionez, bi kartzinoma mota nagusi daude: lobularra, bularreko lobuluetan agertzen dena, eta duktala, esne-dukтуetan sortzen dena (1).

Inbasio gaitasunari dagokionez, bi talde nagusi bereizten dira: kartzinoma ez inbasiboa eta inbasiboa. Lehenengoa “in situ” litzateke; minbizi-zelulek ez dira kokatuta dauden eremutik hedatzen. Bigarreanean, ordea, minbizi-zelulak duktu edota lobuluetatik atera eta beste egitura, ehun edota organo batzuk inbaditzen dituzte, linfa-sistematik edota zirkulazio sistemikotik hedatuz (1). Horrela, histologia eta inbasio gaitasuna kontuan hartuta, lau tumore mota nagusi bereizten dira: kartzinoma lobular in situ (KLIS), kartzinoma duktal in situ (KDIS), kartzinoma lobular infiltrantea (KLI) eta kartzinoma duktal infiltrantea (KDI) (1, 2 eta 3. Irudiak). Tumore ohikoena, KDI da (1).



1, 2 eta 3. Irudiak. Bularreko minbizi motak, histologia eta inbasio gaitasunari dagokionez (4).

Bestalde, immunohistokimikaren arabera ere sailka daitezke bularreko tumoreak. Hartzaiak hormonalak, HER2 hartzaiak eta Ki 67 aztertzen dira eta horiek kontuan hartuz, lau tumore mota bereizten dira (**1. Taula**) (5).

**1.Taula. Bularreko minbizi motak, immunohistokimikari dagokionez.**

	<b>LUMINAL A</b>	<b>LUMINAL B</b>	<b>HER 2</b>	<b>TRIPLE NEGATIBOA</b>
Estrogeno hartzaiak	+	+	-	-
Progesterona hartzaiak	+	+	-	-
HER2	-	+/-	+	-
Ki 67	<% 14	>% 14		

### **1.1.3. Diagnostikoa**

Bularreko minbiziaren prozesu diagnostikoa bi bideetatik hasi daiteke; sintomak adierazten dituen emakume baten azterketa fisikoaren bidez eta screening-programaren bidez. Kasu bietan **mamografia** izango da egingo den lehenengo proba diagnostikoa (6). Screening-programa, 50-74 urte bitarteko emakumeei dago zuzenduta (Osakidetzan 50-69 urte (7)) eta bi urterik behineko mamografiaren bidez egiten da, betiere, emakume bakoitzaren ezaugarriak kontuan hartuz (adibidez, aurrekari familiarak dituzten emakumeak arinago hasten dira). Gaur egun, mamografiari tomosintesi digitala deritzon baliabidea gehitu zaio, tumoreen detekzioa handitzen duena, faltsu-positiboak gutxituz (6).

Mamografiaren gain, ekografia eta erresonantzia magnetikoa bezalako irudi-probak ere erabili daitezke prozesu diagnostikoan. Hauek, batez ere, mamografiaren gaiztoa izan daitekeen irudi susmagarri bat ikusten denean erabiliko dira, biopsia bideratu bat hartzeko. Behin **biopsia** hartu denean, Anatomia Patologikoko (AP) zerbitzuan

ikertuko da tumore gaiztoa den ikusi eta zein motakoa den zehazteko; azterketa histologikoa, immunohistokimikoa eta molekularra egin ahal zaio (6).

Horretaz gain, diseminatutako gaixotasunaren diagnostikoa ere egin behar da. Alde batetik, adenopatiak dauden ikusteko, aurreko irudi-probak erabili daitezke, baina konfirmazio definitiboa kirurgia momentuan lortuko da, gongoil-zentinelaren probaren bidez; afektatuta egon daitekeen lehenengo gongoilaren eszisia egin eta AP-n aztertzen da. Infiltrazio neoplasikoa badago, diseminazio linfatikoa egon dela baieztatzen da baina gongoila infiltratua ez badago, negatibotzat hartzen da (6).

Azkenik, metastasien diagnostikoa egin behar da. Hainbat proba erabili daitezke, tumore primarioaren eta pazientearen sintomatologiaren arabera: analitika, erradiografia torazikoa, OTA torakoabdominopelbikoa, gammagrafia osoa eta PET-OTA (6). Bularreko minbiziaren metastasi-gune ohikoenak hezurak, biriak eta gibela dira.

Behin diagnostiko osoa egin ostean eta tumore-mota zehaztuta dagoenean, ezarriko den tratamendu mota zehaztu ahalko da.

#### 1.1.4. Tratamendua

Bularreko minbiziaz diagnostikatutako paziente batean hainbat aukera daude tratamendua planifikatzeko orduan. **Tratamendua multidisziplinarra** da kasu guztietan; kirurgia, erradioterapia (RT), kimioterapia (QT), hormonoterapia, immunoterapia eta zuzendutako terapiak (antigorputz monoklonalen bidezkoak) dira gaur egun dauden aukera terapeutikoak, paziente guztiek denak behar ez dituzten arren. Orain dela urte batzuetara arte, mastektomia erradikala zen emakume hauei eskaini ahal zitzaien tratamendua sendagarri bakarra; gaur egun ordea, ikusi da **kirurgia kontserbakorra eta erradioterapia konkomitanteek** mastektomia erradikalaren eraginkortasun berdina dutela, emaitza estetiko eta funtzional hobeak lortzen dituelarik, horregatik lehenengo aukera terapeutiko moduan planteatzen dira emakume gehienetan (6,8). Dena den, ezin zaie guztiei egin zenbait kontraindikazio baititu (**2. Taula**) (9). Gainontzeko tratamenduak minbizi motaren arabekoak dira, immunohistokimikaren arabeko sailkapena bereziki garrantzitsua delarik. Hormona hartzaile positiboak diren tumoreetan aromatasaren inhibitzaileen edo antiestrogenoen (tamoxifenoa) bidezko hormonoterapia adjubantea egiten da eta HER2 tumoreetan



trastuzumab antigorputz monoklonalarekin osatzen da tratamendua. Kimioterapia ere erabiltzen da zenbait kasutan, adibidez, triple negatibo diren tumoreetan (6).

Terapia konkomitantea eskaintzen denean, lehenengo, **kirurgia kontserbakorra** egiten da (bai tumorektomia bai kuadrantektomia), horren ostean **RT** emateko. RT-aren helburua kirurgia ostean geratu diren zelula neoplasiko mikroskopikoekin guztiz amaitzea da eta gaur egun, **kanpo erradioterapiaren bidezko bular osoko irradiazioaren** bidez egiten da (8). Teknika honen eraginkortasuna guztiz frogatuta dago (errekurrentzia, gaixotasun gabeko biziraupena eta biziraupen osoari dagokionez), baina irradiatzen duen bolumen handiaren ondorioz, toxikotasun arazoak eta epe luzeko bigarren-mailako ondorioak sortzen dituela ikusi da. Ondorioz gaur egun hau ordeztu dezakeen beste teknika mota bat planteatzen ari da: **irradiazio partziala** (10–12).

**2.Taula. Kirurgia kontserbakorra eta RT-aren kontraindikazioak** (9). Kontraindikazioak betetzen dituzten emakumeetan ezin da egin tratamendu konkomitantea.

<b>KONTRAINDIKAZIOAK</b>	
<b>ABSOLUTUAK</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Erradioterapia haurdunaldian</li> <li>- Hedatutako neoplasiak</li> <li>- Ertz kirurgiko negatiboak lortzeko emaitza estetiko egokia baimentzen ez duen eszisia</li> <li>- Ertz kirurgiko positibo difusoak</li> <li>- ATM mutaziorako homozigotoak</li> </ul>
<b>ERLATIBOAK</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aurreko RT-a bularrean edota pareta torazikoan</li> <li>- Ehun konektiboaren gaixotasun aktiboa</li> <li>- Ertz kirurgiko positiboak</li> <li>- Bularreko minbizirako predisposizio genetikoa duten edo susmatzen den emakumeak</li> </ul>

## 1.2. ERRADIOTERAPIA

Erradioterapia, neoplasia askotako tratamenduaren funtsezko parte da, horien artean bularreko minbiziarena. Terapia honen helburua, irradiazio-mota ezberdinen bidez gaixotasun neoplasikoaren kontrol eta sendaketa lokorregionala lortzea da, ahal den neurrian, afektatutako organoak kontserbatzea ahalbidetuz eta biziraupena handituz. RT-aren bidez, tumore primarioa, adenopatiak eta batzuetan metastasiak ere irradiatu daitezke (8).

### 1.2.1. Erradioterapia motak

Irradiazio-iturriaren kokapenaren arabera, bi erradioterapia-mota nagusi bereizten dira: **kanpo erradioterapia** eta brakiterapia. Lehenengoan, irradiazio-iturria pazientetik kanpo kokatzen da, distantzia zehatz batera, eta fotoiak (sakontasun handiko ehunetara heltzen dira) edota elektroiak (sakontasun gutxira askatzen dute energia) erabiltzen dira. **Brakiterapian**, ordea, irradiazio-iturria pazientearen barruan legoke; kapsulatutako erradioisotopo ezberdinak tumoretik gertu edo tumorean bertan kokatzen dira kateter batzuen bidez irradiazio lokalizatuago bat lortzeko. Erabiltzen diren erradioisotopoetako batzuk  $^{192}\text{Ir}$ ,  $^{125}\text{I}$  eta  $^{137}\text{C}$  dira. Dosi-tasaren arabera, bi modalitate aurkitzen ditugu brakiterapiaren barruan: LDR, dosi-tasa baxukoa eta HDR, dosi-tasa altukoa. Azken hau da bularreko minbizian indikatuta dagoena (8).

### 1.2.2. Erradioterapia bularreko minbizian

Lan honetan jorratuko den gaiari dagokionez eta lehen aipatu dena sakonduz, esan behar da bularreko minbizian bereziki garrantzitsua dela RT-a, kirurgiarekin batera, diagnostikatu berri diren eta metastasirik ez duten emakumeen tratamenduaren funtsezko parte delarik (8). RT-aren ikuspuntutik, eta tumorearen eta gaixoaren ezaugarriak kontuan hartuz, bularreko irradiazioa egiteko bi aukera ezberdin daude (8): **bular osoko erradioterapia** eta irradiazioa partziala. Lehenengoa, kanpoko tangenzialen bitartez egiten da (hau da, kanpoko erradioterapia da). Arazoa irradiatzen den bolumen handian dago, inguruko organo osasuntsuak barne hartuz eta toxikotasuna handituz (batez ere birrikak eta bihotza).

**Irradiazio partzian**, bularra partzialki baino ez dugu irradiatzen (tumore-gunea segurtasun-gune batekin) inguruko ehun osasuntsuen dosiak txikitzen direlarik.

Teknika hau, kanpo zein barne erradioterapia erabiliz egin daiteke. Kanpo erradioterapian bi teknika erabili daitezke; **3D-CRT** eta **IMRT**. 3D-CRT-n 3 edo 4 tangentzialekin egiten da tratamendua eta kasu honetan dosia ez da hainbeste konformatzen irradiatu nahi dugun bolumenera. IMRT-an (intentsitate modulatuako erradioterapia), ordea, eremu txiki ugari zehazten dira, bakoitzari irradiazio-dosi bat emanez, eta horiek batuz hobeto mugatuta dagoen gunea bat irradiatzen da. Hau da, emango dugun dosia irradiazio-gunearen egitura tridimentsionalari hobeto egokitzen zaio. Teknika honen helburuak dosi altuago eta homogeenago bat lortu eta inguruko organo osasuntsuen irradiazio-dosi altuak jaitea lirateke, kalitate kontrol zorrotzak jarraituz.

Horretaz gain, irradiazio partziala **brakiterapiaren** bidez ere egin daiteke. Hau IMRT-a baino lehenago hasi zen erabiltzen. Lehen azaldu den moduan, teknika honetan material erradiaktiboa kateter batzuen bitartez bularrean inplantatzen dugu. Material erradiaktibo horrek kateterren barrutik askatuko du energia zuzenean tumorera edo tumore-gunera. Bi motakoa izan daiteke: interstiziala (kateterrak tumore-gunea inguratzen jartzen dira) eta intrakabitarioa (baloi-kateterrak erabiltzen dira eta tumorektomia lekuan bertan inplantatzen dira).

Azkenik, badago bularrean erabili daitekeen beste erradioterapia modalitate berezi bat: erradioterapia **intraoperatorioa**. Kasu honetan RT tratamendua kirurgiarekin batera egiten da, kirolfanoan bertan, irradiazio-dosi osoa frakzio bakarrean emanez. Teknika honen bidez oso zehatzak izan gaitezke, tumore-gunea zuzenean irradiatzen dugulako. Dena den, erabili ahal izateko, ertz kirurgikoak negatiboak izan behar dira eta horrek arazo bat suposatzen du, gehienetan ezin baitugu jaso anatomia patologia kirurgiaren momentuan bertan.

Hortaz, pazienteari jarriko zaion tratamendu erradioterapikoa erabakitzeko orduan, hainbat aukera daudela ikusi daiteke, erabaki hau pazientearen eta tumorearen ezaugarriak eta ospitale bakoitzak dituen baliabideak kontuan hartuta egingo delarik, betiere.

### **1.2.3. Tratamendu erradioterapikoaren planifikazioa**

RT-a planifikazio handia behar duen tratamendua da. Behin pazienteari eskainiko zaion teknika erabaki ostean (edota erabakitzeko), eta tratamendua hasi baino arinago,

**aurre-planifikazioa** deritzon prozesua egin behar da (8). Tratamendu erradioterapikoaren parte garrantzitsuenetako bat litzateke eta desberdina da erabiltzen dugun teknikaren arabera. **Kanpo erradioterapian**, lehenengo simulazioa egin behar dugu; OTA baten bidez, irradiatuko dugun eremua zehaztasun handiz markatzen dugu, pazientea immobilizatuta eta egunero tratamendua jasoko duen posizio berean dagoelarik. Horrela, aurretik kalkulatu dugun bolumena irradiatuko dugula ziurtatzen dugu (8). **Brakiterapian** ere OTA bat egingo zaio pazienteari, material erradiaktiboa duten kateterrak sartu ahal diren ikusi eta posible izatekotan, horien kokalekua determinatzeko (8,10). Prozedura hau, “template” deritzon gailuekin egiten da: euren artean paralelo kokatzen diren bi plaka zulatu, kateterrak ezartzeko plantilla moduan erabiltzen direnak. Erabiliko diren kateterren kopurua eta kokalekua irradiatu nahi den tumore-gunearen tamaina eta formaren araberakoa da (10). Hau guztia fisikoak software baten laguntzaz kalkulatu du.

Simulazioa egin ostean, bai kanpo erradioterapian eta bai brakiterapian hurrengo pausua, **dosimetria-plan** bat diseinatzea da pazienteari emango diogun irradiazio-dosi totala, frakzionamendu-mota (zenbat sesio egingo dituen eta sesioko emango zaion dosia) eta tratamenduaren iraupena erabakiz (8,10).

### 1.2.3. RT-aren egungo arazoak eta alternatibak

RT-aren ezaugarri nagusietara itzuliz, aipatzekoa da tratamendu mota honetan garrantzitsua dela ahalik eta bolumen txikiena irradiatzea, tumore-gunera dosirik handiena bideratuz eta albo-organoak errespetatuz, horrela toxikotasuna eta bigarren-mailako ondorioak gutxitzeko. Izan ere, gaur egun egin daitekeen diagnostiko goiztarrari esker eta dauden tratamendu eraginkorrei esker, bularreko minbizi goiztiarra duten emakumeen bizi-pronostikoa asko hobetu da, gaixotasuna pairatu ez duten emakumeen oso antzekoa delarik (11). Honek etorkizunean agertu daitezkeen toxikotasunak eta bigarren-mailako ondorioek berebiziko garrantzia hartzea eragin du.

Beraz, hau da RT-ak duen erronka nagusietako bat, eta azken urteotan garapen handia lortu den arren, hobetzeko metodo berriak sortu direlarik, oraindik ikerkuntza-lan handia falta da pazienteei tratamendurik optimoenak eskaini ahal izateko. Lan honek bularreko erradioterapia optimizatu dezakeen teknika horietako bat aztertzen du: **irradiazio partziala**. Azterketa honen barruan, irradiazio partzialaren ezaugarriak eta

teknika-motak ikertzeaz gain, bularreko minbiziaren tratamenduan erabili daitezkeen erradioterapia-mota guztiei buruzko informazioa ere bildu da, haien arteko konparazio bat eginez, egon ahal diren abantaila eta desabantailak ikusteko. Horretaz gain, irradiazio partziala jaso ahal duten emakumeak zeintzuk diren eta zer kriterio bete behar dituzten ere aztertu da.

Honen guztiaren helburua, bularreko minbizian irradiazio partzialak duen erabilgarritasuna ikustea litzateke. Izan ere, lehen esan bezala, teknika hau tratamendurako aukera ona izan daiteke; bularra partzialki irradiatuz, momentu akutuan eta etorkizunean ager daitezkeen bigarren mailako ondorioak ekidin ditzake, bular osoko irradiazioarekin lortzen den eraginkortasuna mantenduz.

### **1.3. IRRADIAZIO PARTZIALA BULARREKO MINBIZIAN**

Irradiazio partziala, bular osoko erradioterapiaren alternatiba moduan planteatu da bularreko minbizian, tratamendu ahalik eta hoberena lortzeko helburuarekin. Posibilitate honen zergatietako bat errezydibekin lotuta legoke; literaturaren arabera, bularreko minbiziaren errezydibak tumore-gunean eta inguruko 2cm-etan agertzen dira kasu gehienetan (13,14). Hau da, errezydibak ekiditeko ez litzateke beharrezkoa izango bular osoaren irradiazioa, terapia honekin gune hori irradiatzen delako.

Terapia honen inguruan egindako ikerketetan ebidentzia onak lortu diren arren (15,16), praktika klinikoan dagoen esperientzia-maila txikia da, momentuz paziente gutxitan erabiltzen delarik. Izan ere, teknika honek hainbat arazo planteatzen ditu. Alde batetik, teknika konplexua da, ospitale askotan ez dauden baliabideak behar dituena: brakiterapia atala, tratamenduaren parte diren prozedurak egiteko kirofanoak... (17). Beste arazo bat tratamendua jaso ahal izateko pazienteek bete behar dituzten kriterioak dira (geroago azalduko dira); gaur egun dauden gida klinikoen arabera, kriterio zehatz batzuk betetzen dituzten gaixoak baino ezin dira tratatu irradiazio partzialarekin (18), irradiazio mota hau jasotzeko aukera duen paziente kopurua txikia delarik. Horren ondorioz, gero eta gehiago erabiltzen den arren, ez dago ospitale askotan inplementatuta.

### 1.3.1. ASTRO-ko kriterioak

Hasteko, jakin behar da momentuz irradiazio partziala ez zaiela bularreko minbizia duten paziente guztiei eskaintzen. Gaixoak ondo aukeratu behar dira, teknika honen eraginkortasuna ez baitago frogatuta kasu guztietan. Pazienteen hautespena egiteko ASTRO-k (American Society for Radiation Oncology) balioztatutako kriterioak daude (beste hainbaten artean), eta hauek dira Basurtuko ospitalean jarraitzen direnak.

ASTROko kriterioak aktualizatzen joaten dira eta azken bertsioa 2017koa da (18). Honen arabera, zenbait ezaugarri dira emakumeek bete behar dituztenak entsegu klinikotik kanpoko irradiazio partzialerako hautagai kontsideratzeko (**3. Taula**):

**3.Taula. ASTRO-ko kriterioak.** Bularreko minbizia duten pazienteek bete beharreko kriterioak irradiazio partzialarekin tratamendua jasotzeko, entsegu klinikotik kanpo.

FAKTOREA	KRITERIOA
Pazientearen adina	$\geq 50$ urte
Ertz kirurgikoak	Negatiboak ( $\geq 2$ mm)
Histologia	KDI KDIS (RTOG 9804): <ul style="list-style-type: none"> <li>- Screening-probetan detektatuak</li> <li>- <math>\leq 2,5</math>cm</li> <li>- Gradu nuklear baxu-ertaina</li> <li>- Ertz negatiboak <math>\leq 3</math>mm</li> </ul>
T	1
N	0
M	0
ILB	Ez
Inmunohistokimika	Luminal A: <ul style="list-style-type: none"> <li>- ER positiboak</li> <li>- PR positiboak</li> <li>- HER2 negatiboa</li> <li>- Ki 67 <math>&lt; \% 14</math></li> </ul>

ASTRO-ren arabera, garrantzi handiena duten kriterioak adina, ertz-kirurgikoen egoera eta neoplasiaren histologia dira.

**Adinari** dagokionez, **50 urte edota gehiago** dituzten emakumeak dira tratamendua jasotzeko hautagai onenak, ikusi baita, gazteagoak diren emakumeetan, bular ipsilateraleko errekurrentzia izateko arriskua handiagoa dela. 50 urteko adin-muga 2017ko ASTRO-ko aktualizazioan moldatutako kriterioa litzateke, izan ere, momentu horretara arte 60 urtetik gorako emakumeak baino ez ziren tratatzen irradiazio partzialarekin, baina azken urteotan agertutako ebidentzia eta literatura berria ikusita, 50 urte edota gehiago dituzten emakumeak tratatzea erabaki da.

Beste kriterio garrantzitsu bat **ertz-kirurgikoen** egoera da. Kasu honetan, ez dago aldaketarik kriterio originalei dagokionez, ez da aktualizazio esanguratsurik egin; irradiazio partziala jasotzeko, ertz-kirurgikoak negatiboak izan behar dira **2mm edota gehiagotan**, ertz kirurgiko libreak kontsideratzen direlarik. Hala eta guztiz ere, hau ez litzateke pazientea baztertzeko moduko kriterio bat, 2mm baino txikiagoko ertzak dituzten gaixoak ere irradiatu daitezke, baina arriskukoak kontsideratuko dira.

Histologia kontuan hartzen badugu, tratatuko ditugun tumoreak **kartzinoma duktal infiltranteak** dira baina ASTRO-ko 2017ko aktualizazioan erabaki zen **arrisku baxuko kartzinoma duktal in situ (KDIS) puruak** ere tratatu ahal zirela irradiazio partzialarekin. Izan ere, nahiz eta oraindik entsegu kliniko askoren emaitzen zain egon, ikusi da irradiazio partzialarekin emaitzak faboragarriak direla eta gainera, kasu gehienetan, tumorearen eszisio hutsarekin bular ipsilateraleko errekurrentzia izateko arriskua txikia dela neoplasia mota honetan. Arrisku baxuko kartzinoma duktal in situak RTOG 9804 kriterioak betetzen dituztenak dira: screening-probetan detektatuak, 2,5cm edo txikiagoak, gradu nuklear baxu-ertaina, eta 3mm edo gehiagoko ertz negatibodunak.

Aurreko hiru kriterioez gain, tumorearen beste hainbat ezaugarri hartuko ditugu kontuan gaixoa irradiazio partzialerako hautagai ona den erabakitzeke orduan. TNM-ari dagokionez, neoplasia **T1N0M0** eta **inbasio linfobaskularra negatiboa** izan behar dira, pieza kirurgikoen anatomia patologikoa aztertu ostean. Gainera, immunohistokimikan hormona hartzaileak positiboak (estrogeno zein progesterona) eta HER2 hartzaileak negatiboak izan behar dira, Ki 67 <%14arekin (hau da, **Luminal A** motako tumoreak). Azkenik, komeni da pazienteak kimioterapiarik edota beste inolako terapia neoadjubanterik jaso ez izana.

Beraz, hau guztia kontuan hartuz hautatuko dira irradiazio partzialarekin tratatuko diren pazienteak. Lehen esan bezala, gaur egun Basurtuko ospitalean, ASTRO-ko kriterio hauetan oinarritzen dira irradiazio partzialerako hautagaiak izan daitezkeen pazienteak aukeratzeko. Hain zuzen ere, tratamendu hau **60 urte baino gehiago** dituzten emakumeei eskaintzen zaie, **estadio goiztiarra** eta **luminal A** motako tumorea dutenak. Bi teknika erabili daitezke, **brakiterapia** edo **IMRT**-a (kanpo erradioterapia) eta bata edo bestea hautatzeko erabakia pazientearen anatomiaren eta tumore-gunearen kokapenaren arabera da.

Basurtuko ospitaleko helburuetako bat pixkanaka teknika hau emakume gehiagori eskaintzea da. Izan ere, lehen esan bezala, konplexutasunaren ondorioz brakiterapiarekin tratatutako lehenengo kasuak >60 urteko emakumeak izatea erabaki zen eta lortutako emaitzak ikusita, emakume gehiagotara zabaltzea posiblea izango dela uste da.

### 1.3.2. Teknika motak

Bularreko irradiazio partziala zazpi teknika ezberdinen bidez burutu daiteke: lehen azaldutako lau teknikez gain, beste hiru ere erabili daitezke. Bere abantaila eta desabantailak aztertuta ikusi da guztiek ez dutela eraginkortasun eta ebidentzia berdina eta horrek, bakoitzak errekomenazio-maila bat eskuratzea eragin du (**4. Taula**).

The American Brachytherapy Society (ABS)-k argitaratutako artikuluan (17), teknika bakoitzari errekomenazio-maila bat ematen zaio, honen inguruan dagoen literaturan oinarrituz. Hiru maila bereizten dira: sendoa, moderatua eta ahula.

**Brakiterapia interstizialak** errekomenazio-maila **sendoa** du. Izan ere, teknika hau denbora luzeko jarraipena duten bi randomizatutako entsegu klinikoetan ikertua izan da eta lortutako emaitzak, tumorearen kontrol lokala eta biziraupenari dagokionez, bular osoko erradioterapiarekin lortzen direnak bezain onak direla ikusi da. Gainera, toxikotasunari eta estetikari dagozkien emaitzak hobetzen dituela erakutsi du. Horretaz gain, koste-efektibotasun positiboa duela ikusi duen arren, teknikoki burutzeko terapia konplexua da.

Errekomenazio-maila **sendoa** duen beste teknika **IMRT**-a da. Honen inguruan randomizatutako entsegu klinikoak egin dira baita ere eta lortutako emaitza klinikoak



eta kontrol lokala baliokideak dira bularreko irradiazio totalarekin konparatuz, toxikotasuna txikiagoa delarik. Hala eta guztiz ere, oraindik ikerketa gehiago behar da teknika optimizatzeko. IMRT-ko ikerketa ezberdinetan dosi eta frakzionamendu desberdinak erabili dira.

Bestalde, beste bi teknikei ezarri zaie errekomentazio-maila **moderatu**: brakiterapia intrakabitariora eta 3D-CRT. Alde batetik, **brakiterapia intrakabitariora** bere emaitza klinikoak eta toxizitate profil segurua abalatzten dituen ikerketa prospektiboak dituen arren, ez da honen inguruan entsegu kliniko randomizaturik egin. Gainera, teknika eroso den arren, garestia da. Beste teknika **3D-CRT** litzateke; kanpo erradioterapia teknika ez-inbasiboa da eta erlazio koste-efektibo onena du baina emaitza estetiko txarrak ditu, toxikotasuna eta fibrosia handitzen dituelarik.

Azkenik errekomentazio-maila **ahula** duten teknikak **protoi-terapia**, erradioterapia intraoperatoriora eta elektroien bidezko brakiterapia dira. Lehenengoa oso paziente kopuru txikian erabili da eta nahiz eta emaitza onak erakutsi dituen, ikerketa gehiago beharrezkoa da. Erradioterapia **intraoperatoriora** oso eroso den arren (kirurgia momentuan irradiatzen da, prozesura bakarra egin behar delarik), errekurrentzia lokalaren tasa handiegiak erakutsi ditunez, gaur egun ez zaie pazienteei gomendatzen ikerketa prospektiboetatik kanpo. Amaitzeko, **elektroien bidezko brakiterapiak**, nahiz eta teknika eroso izan (prozesura bakarra), ez du bere segurtasuna, emaitza klinikoak eta toxikotasuna balioesten duen literatura nahikoa, horregatik bakarrik erabili daiteke ikerketa prospektiboen barruan.

Beraz, ABS-ren arabera, erabiltzeko teknika gomendagarriena brakiterapia interstiziala, IMRT eta brakiterapia intrakabitariora dira (17).

**4.Taula. Irradiazio partzialaren teknikak.** Bularreko minbizian erabilgarriak diren irradiazio partzialeko teknika desberdinek, aldeko eta kontrako zenbait ezaugarri dituzte eta horien arabera, errekomendazio-maila bat esleitzen zaizkie.

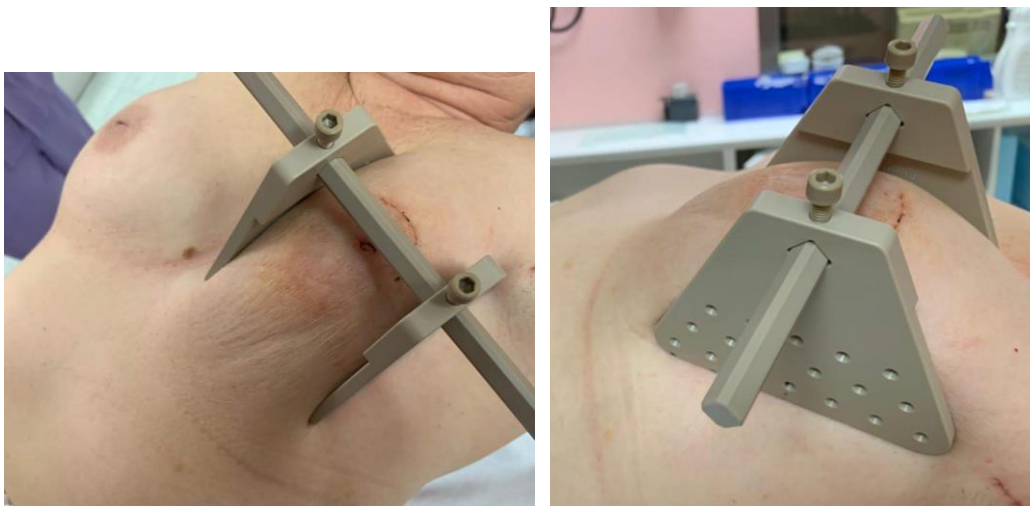
TEKNIKA	ABANTAILAK	DESABANTAILAK	ERREKOMENDAZIO-MAILA
<b>Brakiterapia interstiziala</b>	- Denbora luzeko jarraipena -Randomizatutako entsegu klinikoak - Koste-efektiboa	-Teknika konplexua	<b>Sendoa</b>
<b>IMRT</b>	Randomizatutako entsegu klinikoak: - Emaidza baliokideak -Toxikotasun txikiagoa	- Ikerketa gehiagoren beharra	<b>Sendoa</b>
Brakiterapia intrakabitariora	-Erabilera erraza -Ikerketa prospektiboak	- Garestia - Randomizatutako entsegurik ez	Moderatua
3D-CRT	-Ez inbasiboa -Koste-efektiboa	-Toxikotasuna eta fibrosia -Emaidza estetiko txarrak	Moderatua
Protoi-terapia	-Ez inbasiboa -Emaidza onak	- Ikerketa gehiagoren beharra	Ahula
Intraoperatoriora	-Prozedura bakarra	- Errekurrentzia lokalaren tasa handiak	Ahula
Elektroien bidezko brakiterapia	- Prozedura bakarra	-Literatura eskasa	Ahula

### 1.3.3. Brakiterapia interstiziala

Lehen esan bezala, irradiazio partziala erradioterapia mota ezberdinen bidez egin daiteke, haien artean erabiliena brakiterapia delarik. Hain zuzen ere, brakiterapia moten artean **multikateterren bidezko erradioterapia interstiziala** da lehenengo mailako ebidentzia erakutsi duen teknika bakarra, bular osoko irradiazioaren alternatiba moduan erabiltzeko orduan (10).

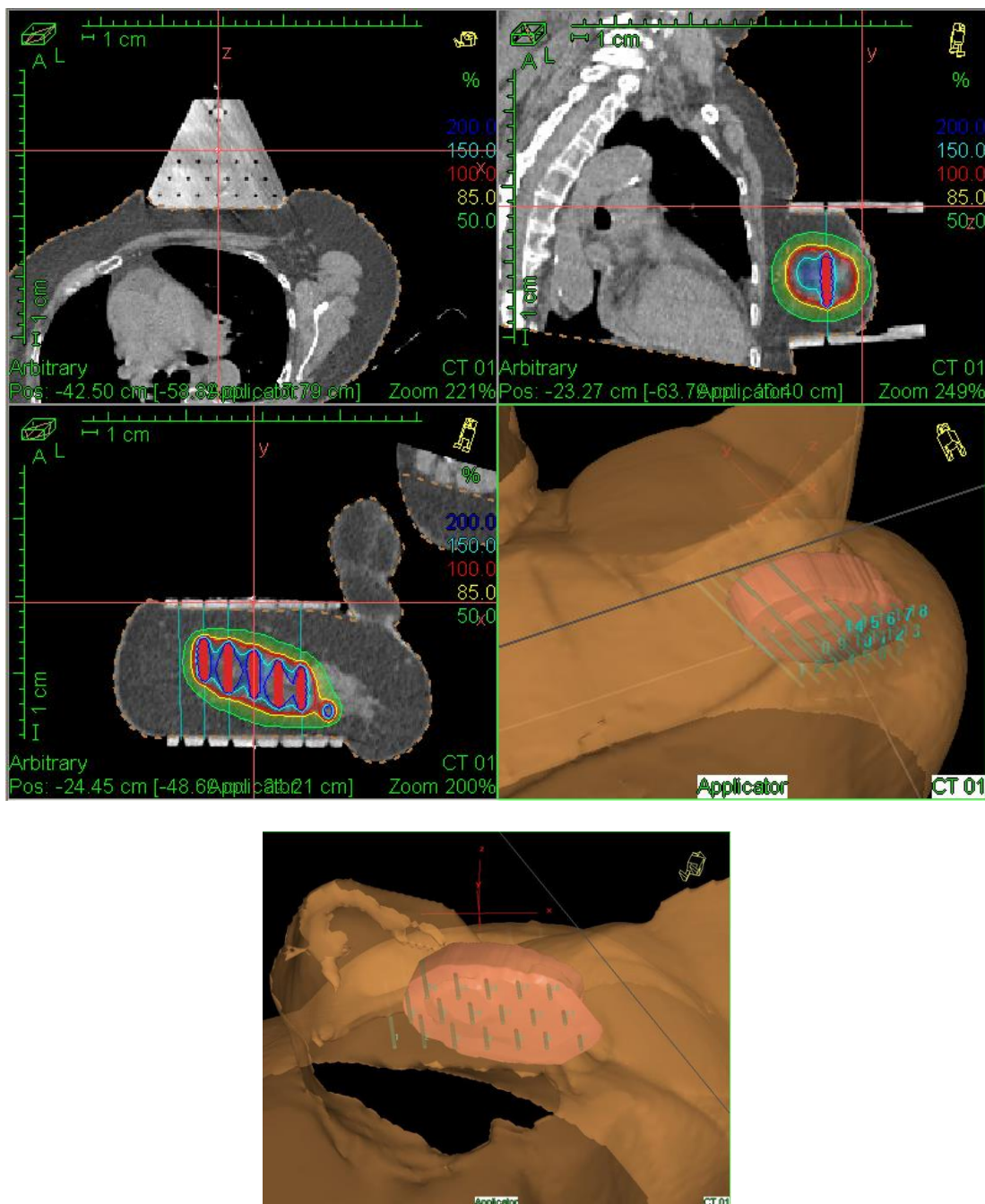
Brakiterapia interstiziala teknika konplexua da, bere prozeduran baliabide ugari behar dituena (17). Gomendagarria da ahal den neurrian kirurgia osteko 8. astean hastea

gutxi gorabehera, eta lehendabiziko gauza, lehen aipatu bezala, **aurre-planifikazio** bat egitea da: “template”-ak ondo kokatuta daudela, bularra zapalduz, OTA bat egingo da (**4. eta 5. Irudiak**). Eskanerrean, tumore-gunea ikusi eta orratzak ondo sartu ahal izango diren baloratuko da (10). Bi plaken kokapena egokia denean, azalean bi tatuaje egiten dira “template”-en erdiko bi zuloetan, gero kirofanoan posizio berdinean jarri ahal izateko.



**4. eta 5. Irudiak. “Tenplate”-en kokapena.** Brakiterapiaren aurre-planifikazio prozesuan, eskaner bat egiten da “template”-ak bularra zapalduz kokatzen direlarik.

Egin den OTA horrekin eta “template”-ak erreferentziatzat hartuz, fisikoak kateterren posizioa zehaztu eta dosiaren kalkulua egiten du, tratatu nahi den bolumena ondo irradiatuko den ikusteko. Orratzak posizio zuzenean marrazten dira, “template” batetik bestera eta tumore-gunearen bolumen osoa zeharkatuz (**6. eta 7. Irudiak**).



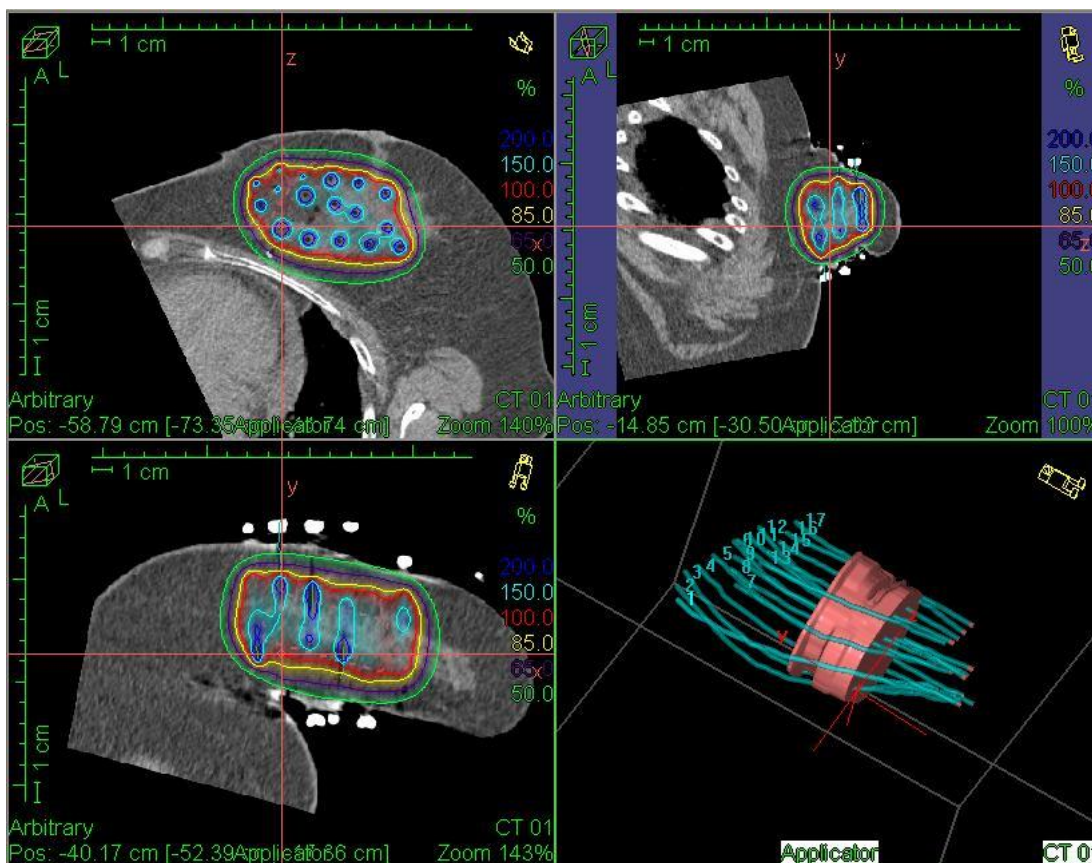
**6.eta 7. Irudiak. Kateterren posizioaren kalkulua.** Aurre-planifikazioan egindako OTA-aren gainean, tumore-gunearen irradiazio distribuzioa marraztu eta fisikoak kateterren posizioa kalkulatu du; orratzak zuzen kokatuko dira, “tenplate” batetik bestera, tumorea zeharkatuz. Esquin-beheko eta beheko 3D irudietan, kateterrak nola geldituko lirakeen ikusten da.

Behin hau dugula, kateterren ezarpena egin dezakegu: kirofanoan egiten den prozedura bat da, asepsia eta antisepsia neurri guztiak jarraituz, baina antibiotikoen erabilera ez

da derrigorrezkoa. Plastikozko “template” malguagoak jartzen dira aurre-planifikazioan egindako tatuajeak jarraituz eta prozedura gidatzeko, aurre-planifikazioko irudiak erabiliko dira. Lehenengo orratzak sartuko dira dagokien zuloetan eta ostean, plastikozko kateterrengatik ordeztuko dira (**8. eta 9. Irudiak**). Prozesu kirurgikoa burutzen ari den erradioterapeutak, aurre-planifikazioan egindako marrazketa modifikatu dezake (beharrezkoak ez diren kateterrak ez ezarri, orratzak tolestu tumorearen formara moldatzeko...). Amaitzeko, beste OTA bat egingo da kateterrak ondo kokatuta daudela ikusteko (10). (**10.Irudia**).



**8 eta 9.Irudiak. Kateterren ezarpen kirurgikoa.** Kateterrak prozedura kirurgiko txiki baten bidez ezarriko dira, aurre-planifikazioan egindako irudiak jarraituz. Lehenengo orratzak kokatzen dira eta gero plastikozko kateterrengatik ordeztuko dira.



**10. Irudia. Kateterrak ezarri osteko irudiak.** Kirofanoan kateterrak ezarri ostean, beste OTA bat egingo da, horien kokapena eta egoera konprobatzeko. Eskuin-beheko 3D irudian kateterrak nola gelditu diren ikusten da. OTA honetan ere, kateterrak igortzen duten irradiazioak duen distribuzioa marraztuta dago.

OTA-ren ostean tratamenduaren **planifikazioa** ere egin behar da. Irradiatu nahi den bolumenaren gain medikuak preskribatutako dosiaren distribuzioa kalkulatu da, fisikoaren laguntzarekin (**6 eta 10. Irudiak**). Irradiazioak inguruko organoetan sor dezakeen toxikotasuna ekiditen saiatu eta horrela, ahalik eta dosimetria optimoena egiteko, organoek jaso dezaketen dosi-murriztapena kontuan hartu behar da distribuzioa kalkulatzeko orduan (19) (**5. Taula**). Hala eta guztiz ere, hau lortzeko, pausurik garrantzitsuena kateterren ezarpen egokia litzateke.

**5.Taula. Brakiterapia interstizialaren dosi-murriztapenak** (19). Brakiterapia interstizialaren planifikazioa egiterako orduan, inguruko organoek jaso dezaketen irradiazio-dosiaren murriztapenak kontuan hartu behar dira, toxikotasunak ekiditen saiatzeko.

<b>FAKTOREA</b>	<b>DOSI-MURRIZTAPENA</b>
Bularra	Bularraren $\leq$ %60-ko dosi totalaren $\geq$ %50 baino gehiago jaso behar du
Azala	Dosi totalaren $\leq$ %100 jaso behar du ( $\leq$ %60-70)
Pareta torazikoa	Dosi totalaren $\leq$ %125 jaso behar du
Dosiaren homogeneotasuna	$>0,75$ ( $>0,85$ )
Gune beroak:	
- $V_{150}$	$<45$ cc
- $V_{200}$	$<14$ cc

Azkenik, frakzionamendua nolakoa izango den pentsatu behar da. Erabiltzen den teknika, HDR brakiterapia da: 8 x 4Gy 2 frakzio/egunean 4-5 egunetan. Eguneko bi frakzioen artean 6 ordu utzi behar dira gutxienez (10). Basurtun prozesua hurrengoa litzateke: astelehenetan, kateterrak ezartzen dira erradio-kirofanoan eta lehenengo sesioa (bakarra) ematen da. Hurrengo hiru egunetan (astearte, asteazken eta ostegunetan) bi sesio ematen dira egun bakoitzean eta ostiralean, azken sesioa eman eta kateterrak kentzen dira.

Prozesu guztia era egoki batean betetzen dela ziurtatzeko, tratamendua hasi baino lehen kalitate-protokolo bat jartzen da martxan (10). Protokolo honek hurrengoak bermatu behar ditu: tratamendu-planifikazioaren berrestea (pazientearen datuak, tumorearen ezaugarriak, aurre-planifikazioaren emaitzak...), kateterren kokapen ona egiaztatzea eta irradiazioa hasi aurreko azken kontrola ona dela ikustea (adibidez, kateterren butxadura baztertu).

Hau guztia ikusita, esan dezakegu teknika honen arazo nagusia bere konplexutasuna dela; horregatik garrantzitsua litzateke tratamenduaren prozedura estandarizatu bat lortzea, kateterren ezarpen kirurgikoa, dosiaren optimizazioa eta kalitate-protokoloa kontuan hartzen dituen eta irradiazio partziala eskaintzen duten zentro guztiek betetzen dutena, horrela kalitatezko asistentziaren bidez, emaitza onuragarriak bermatzeko (10).

### 1.3.4. Toxikotasuna eta epe luzeko eragina

Bularreko irradiazio osoa eta irradiazio partziala konparatzean, toxikotasun akutua eta epe luzeko albo-ondorioei erreparatzen badiegu, desberdintasun batzuk daudela ikusiko dugu. Hasteko, irradiazio partzialesan egin behar den kateterren inplantea prozedura kirurgiko bat denez, berehalako hainbat konplikazio suposatu ditzake, bular osoko irradiazioarekin emango ez direnak: hemorragia txikiak, infekzioak... Horretaz gain, mina, molestiak edota besoa mugitzeko zailtasunak eman daitezke kateterrak ezarrita dauden bitartean (lehenengo biak lehenengo 24 orduetan batez ere) eta baita hematoma ere (12).

Bi teknikek, bai irradiazio partzialak bai bular osoko irradiazioak, sor dezakete toxikotasun akutua. Bular osoko irradiazioan sortzen den patologia akaturik ohikoena larruzaleko eritema (**dermatitisa/radiodermitisa**) litzateke (12). Hau beti gertatuko da, baina gradu altuagokoa edo baxuagokoa izan daiteke. Teknika honek barneko organoak ere irradiatzen ditu, horietan ere toxikotasuna eragin dezakeelarik. Brakiterapiak, bere aldetik, **pockmarks (11. eta 12. Irudiak)** deritzon albo-ondorio berezi bat sor dezake: kateterren sarrera eta irteera guneetan agertzen diren orbainak (hiperpigmentazioa), normalean lehenengo urtean zehar desagertzen direnak.



**11 eta 12. Irudiak. Pockmarks-ak.** Brakiterapia interstzialaren albo-ondorio bereziak dira: kateterren sarrera eta irteera-guneetan agertzen den hiperpigmentazio puntuak.



Bestalde, epe-luzeko ondorioei dagokienez, hauek maiztasun handiagoarekin ematen dira bular osoko erradioterapiarekin, nahiz eta azken urteotan egin diren tekniken hobekuntzarik, kopurua jaitsi den. Gehien afektatzen diren organoak bihotza eta birrikak dira (irradiazio-eremuaren barruan edo horretatik gertu daudelako), **kardiotoxikotasuna** eta **neumonitisa** agertu daitezkeelarik. Kasu honetan ere azala kaltetu daiteke fibrosia sortuz (12,20).

Oso garrantzitsua da jakitea erradioterapiak beste ondorio kaltegarri modura neoplasia berriak sor ditzakela. Bigarren-mailako minbizi hauek irradiazio eremuan agertzen dira epe luzera, eta bularreko irradiazioaren ondoren ohikoena **birikako minbizia** (%75-97) litzateke (20), birrikak baitira irradiazio-dosirik handiena jasotzen duten organoak. Hurrengo esofagoa litzateke, baina kopuru askoz txikiagoan (20). Beste neoplasia erradio-induzitu garrantzitsu bat **angiosarkomak** dira. Oso ohikoak ez diren arren, oso pronostiko txarra eta errekuarentzia-maila altua dute, hortaz, garrantzitsua litzateke arin susmatu eta diagnostiko goiztiarra egitea (21). Literaturaren arabera, irradiazio partzialaren teknika guztiek bigarren-mailako minbizi bat garatzeko arriskua gutxitzen dute bular osoko erradioterapiarekin konparatzen badugu (12,20,21). Izan ere, teknika hauen bidez, sakabanatze-dosiak (hau da, inguruko organo osasuntsuek nahitaez jasotzen dituzten irradiazio-dosiak) gutxitzen dira, inguruko organoak (batez ere birrikak) gutxiago irradiatuko direlarik.

### 1.3.5. Eraginkortasuna eta hilkortasuna

Irradiazio partzialaren eraginkortasuna eta epe-luzerako emaitzei dagokienez, oraindik informazioa eskasa da, entsegu kliniko eta ikerketa gehiago falta delako. 2016ean argitaratu zen 3. faseko entsegu kliniko randomizatu batean (*Strnad V et al.*), multikateterren bidezko brakiterapia interstizialarekin egindako irradiazio partziala eta bular osoko irradiazioa konparatu ziren (15). Ikerketan 1328 emakumek hartu zuten parte; 673k bular osoko irradiazioa jaso zuten eta 655k irradiazio partziala eta guztiei 5 urteko jarraipena egin zitzaien. Guztiek ASTRO-ko kriterioak betetzen zituzten eta bularraren kirurgia kontserbakorra egin zitzaien lehenengo tratamendu modura. Entsegu honetan hainbat ondorio atera ziren: errekuarentzia lokalari buruz, bi teknikekin baliokidea zela esan zen, baita gaixotasun gabeko biziraupena eta biziraupen osoari buruz ere. Dena den, bular osoko irradiazioak bigarren mailako

patologia gehiago eragiten duela ikusi zen, irradiazio gehiago ematen duelako (batez ere bihotzean eta biriketean). Azkenik, entsegu honek ondorioztatu zuen irradiazio partzialak, bular osoko irradiazioa bezain eraginkorra izan daitezkeela ondo hautatutako pazienteetan baina denbora gehiagoko jarraipena beharko litzatekeela benetako eraginkortasuna baloratzeko.

Aurrekoarekin lotuta, irradiazio partzialaren hilkortasunari buruz hainbat ikerketa daude martxan. Nahiz eta gaur egun arrisku baxuko bularreko minbiziaren hilkortasun-tasa jaitsi den (lehen aipatu bezala, diagnostiko goiztiar eta tratamendu eraginkorre eskertu), badaude ere, minbiziaren ondoriozkoak ez diren beste heriotza-kausak; irradiazioarekin gehien lotzen direnak aurretik aipatutako bigarren-mailako minbiziak eta gertakari kardiologikoak dira eta organoek jasotako irradiazio-dosiarekin erlazionatuta daude (zenbat eta dosi gehiago jaso, arriskua handiagoa da) (11,12,15,20). Zenbait ikerketek irradiazio partziala hobesten dute bular osoko irradiazioaren gainetik (11,16). Hauen arabera, irradiazio partzialeko teknikek hilkortasun osoa gutxitzen dute eta nahiz eta bular osoko irradiazioarekiko diferentzia oso handia ez izan, estatistikoki esanguratsua da. Hilkortasun-osoaren erredukzio hau minbiziaren ondoriozkoak ez diren heriotza-kausen kontura emango litzateke, minbizi primarioaren ondoriozko heriotza-tasa ez delako aldatzen. Hortaz, ikerketa hauen arabera, garrantzitsua litzateke irradiazio partzialeko teknikak oso kontuan hartzea, biziraupen-tasa konprometitzen ez dutelako eta gainera, hilkortasun-tasa ere jaitsi dezaketelako (11).

## **2. MATERIALAK ETA METODOAK**

Lan hau obserbazio ikerketa prospektibo bat da; bularreko minbiziaz diagnostikatuta dauden eta Basurtoko ospitalean tratatuak izan diren 9 pazienteen historia klinikoak berrikusiko dira. Gaixo hauek tratamendu erradioterapiko bezala irradiazio partziala jaso dute eta terapia honek haietan izan dituen emaitzak aztertzea da helburua. Horretarako beharrezkoak diren datuak Osabide Globaletik atera dira, betiere, pazienteen anonimatua guztiz bermatuz. Lortutako emaitzak, 2016. urtean *Strnad V et al.* Estatu Batuetan publikatutako 5 urteko 3. faseko ikerketa randomizatu batek erakutsitako emaitzekin konparatuko dira (15). Ikerketa hau momentuz, gai honen inguruan A ebidentzia duen bakarra da.

Horretaz gain, lana osatzeko hogeit hamar artikulua erabili dira, PubMed datu basetik lortu direnak. Horietako sei (1,2,5,6,13,14) bularreko minbiziari buruzko informazioa (epidemiologia, diagnostikoa, tratamendua...) batzeko erabili dira. Beste zazpi artikuluetan (horietako bi UpToDate-tik ateratakoak dira, PubMed-en bilatu ez diren bakarrak) (8,12,20–23) bularreko minbiziaren erradioterapia teknikei buruzko eta irradiazio partzialari buruzko informazioa (toxikotasuna, albo-ondorioak...) ematen da. Irradiazio partziala egiteko erabili daitezkeen teknika ezberdinen arteko konparazioa egiteko, The American Brachytherapy Society (ABS)-k 2018. urtean argitaratutako artikulua bat erabili da (17), non teknika hauen errekomendazio-mailak aztertzen diren. Teknika hauen artean, Basurtun erabiltzen den multikateterren bidezko brakiterapia interstizialaren prozedimendua azaltzeko ESTRO-ACROP gida erabili da (10). Gainera, brakiterapia interstizialaren planifikazioan dosien-distribuziaren limitazioak ezagutzeko ABS-k argitaratutako beste artikulua bat erabili da (19). Horretaz aparte, American Society for Radiation Oncology (ASTRO)-k garatutako irradiazio partzialerako gida erabili da (azken aktualizazioa, 2017koa) (18), terapia mota honen aplikaziorako hautespen-kriterio zehatzak zeintzuk diren ikusteko. Gainera, metaanlisi bat erabili da ere, irradiazio partzialaren eta bular osoko irradiazioaren albo-ondorioak konparatzen dituzten randomizatutako hainbat entsegu kliniko barnean hartzen dituen (11) eta bularreko minbiziaren jarraipen ginekologikoak zer proba mota eskatzen dituen jakiteko, beste artikulua batean oinarritu naiz (24). Azkenik, lortutako emaitzak aztertzeko, 2019 argitaratutako artikulua bat erabili da, non 14 urtean zehar HDR brakiterapia interstizialarekin trataturiko pazienteen jarraipena ikertzen den (16).

## 2.1. PAZIENTEEN HAUTAPENA

Basurtuko ospitalean **ASTROko kriterioak** erabiltzen dira irradiazio partzialerako hautagaiak izan daitezkeen pazienteak aukeratzeko. Berrikuspen honen parte diren pazienteek irizpideok betetzen dituztela begiratu da (**6. Taula**).

Adinari dagokionez, paziente guztiak dira **60 urte baino nagusiagoak** (Basurtun jarraitzen den indikazioa betez). Kasu guztietan tumorea gradu-baxuko kartzinoma dukta infiltrantea (**KDI**) da, **T1N0M0**, **inbasio linfobaskularrik gabekoa** eta

**Luminal A** motakoa. Ertz kirurgikoak **negatiboak** dira paziente guztietan, **baten izan ezik** (<1mm-ko lesioa goiko ertzean).

**6. Taula. ASTRO-ko kriterioen betetzea pazienteetan.** Basurtuko ospitalean bularreko irradiazio partzialarekin tratamendua erabakitzeko, pazienteek ASTRO-ko kriterioak bete behar dituzte. Aztertutako pazienteek kriteriook betetzen dituzte begiratu da.

	ADINA	HISTOLOGIA	TNM	IHK	ILB	ERTZAK
<b>1</b>	62	KDI ( G2)	T1N0M0	Luminal A	Ez	Libreak
<b>2</b>	72	KDI ( G2)	T1N0M0	Luminal A	Ez	Libreak
<b>3</b>	64	KDI (G1)	T1N0M0	Luminal A	Ez	Libreak
<b>4</b>	61	KDI (G1)	T1N0M0	Luminal A	Ez	Libreak
<b>5</b>	67	KDI (G1)	T1N0M0	Luminal A	Ez	Libreak
<b>6</b>	66	KDI (G1)	T1N0M0	Luminal A	Ez	Libreak
<b>7</b>	65	KDI (G2)	T1N0M0	Luminal A	Ez	<b>Goikoa&lt;1mm</b>
<b>8</b>	67	KDI (G1)	T1N0M0	Luminal A	Ez	Libreak
<b>9</b>	64	KDI (G2)	T1N0M0	Luminal A	Ez	Libreak

## 2.2. PAZIENTEEK JASOTAKO TRATAMENDUA

Bularreko minbiziaren tratamendu multidisziplinarraren barnean, aztertutako pazienteak hainbat terapien konbinazioaren bidez tratatuak izan dira, horien artean brakiterapia interstiziala dagoelarik (**7. Taula**).

Lehenengo pausua, kasu guztietan **kirurgia kontserbakorra** izan da, tumorektomia zein kuadrantektomia. Luminal A motako tumorea denez, **hormonoterapia** ere eman zaie (aromatosaren inhibitzaileak edo tamoxifenoa). RT-ari dagokionez, paziente guztietan **HDR brakiterapia interstizialaren** bidezko irradiazio partziala egin da, frakzionamendua berdina izan delarik kasu guztietan: 4Gy x 8 frakzio (2 frakzio/egunean). Tratamenduak 5 egun iraun ditu. Azkenik, **QT neoadjubantea baztertu da** kasu guztietan.

**7. Taula. Pazienteen tratamendu multidisziplinarra.** Aztertutako pazienteek, bularreko minbiziaren tratamendu multidisziplinarraren barnean egin daitezkeen terapia mota guztietatik, jaso dituztenak azaltzen dira.

<b>IQ MOTA</b>	<b>HORMONOTERAPIA</b>	<b>RT PARTZIALA</b>	<b>KIMIOTERAPIA</b>
<b>1</b> Kontserbakorra	Bai	Brakiterapia interstiziala	Ez
<b>2</b> Kontserbakorra	Bai	Brakiterapia interstiziala	Ez
<b>3</b> Kontserbakorra	Bai	Brakiterapia interstiziala	Ez
<b>4</b> Kontserbakorra	Bai	Brakiterapia interstiziala	Ez
<b>5</b> Kontserbakorra	Bai	Brakiterapia interstiziala	Ez
<b>6</b> Kontserbakorra	Bai	Brakiterapia interstiziala	Ez
<b>7</b> Kontserbakorra	Bai	Brakiterapia interstiziala	Ez
<b>8</b> Kontserbakorra	Bai	Brakiterapia interstiziala	Ez
<b>9</b> Kontserbakorra	Bai	Brakiterapia interstiziala	Ez

### **3. HIPOTESIA ETA HELBURUAK**

Lehen aipatu den bezala, RT bularreko minbiziaren funtsezko tratamendua da, oso eraginkorra, baina bigarren-mailako ondorioak izan ditzakeena. Gaur egun erabiltzen den irradiazio mota bular osokoa da, sakabanatze-dosi handia duena eta ondorioz, toxikotasuna eta albo-ondorioak sortzen dituena. Irradiazio partziala tratamendu honekiko alternatiba bezala planteatu daitekeen teknika da; eremu zehatzago bat irradiatzea baimentzen duenez, sakabanatze-irradiazio hori txikitzea lortzen du eta horrela teorikoki, posiblea izango litzateke bigarren-mailako ondorioak gutxitzea. Lan honetan **irradiazio teknika honek bularreko minbizian duen eragina aztertuko da,**

**tratamendu-mota egokia izan daitekeen edo ez ikusteko.** Horretarako hainbat helburu planteatuko dira:

- Bularreko minbizian, irradiazio partzialak izan dezakeen eraginkortasuna baieztatu Basurtuko ospitaleko kasuetan.
- Irradiazio-partzialaren toxikotasuna eta bigarren-mailako ondorioak aztertu.
- Teknika honek epe luzera izan ditzakeen ondorioak ikusi eta hilkortasuna ezagutu. Datuok urte batzuren buruan berraztertuko dira.
- Hau guztia baloratzeko Basurtuko ospitalean irradiazio partzialarekin tratatuak izan diren pazienteen berrikusketa klinikoa egingo da, teknikak haietan izan duen eragina ikusteko.

Helburu hauek guztiak aztertuz, **irradiazio partziala, bularreko minbizirako tratamendu baliagarria den eta bular osoko irradiazioa ordeztu dezakeen planteatu nahi dut**, Basurtuko ospitaleko kasu eta tratamenduekin.

#### **4. EMAITZAK**

Brakiterapia interstiziala erabiliz egiten den irradiazio partziala, bularreko minbiziazaren tratamendu erradioterapikorako aukera ona izan daitekeela dirudien arren, orain arte praktika klinikoan gutxi erabili izan da; konplexutasun handiko teknika da, ospitale gutxi batzuetan martxan jarri dena eta momentuz paziente gutxiri eskaini ahal zaiona. Izan ere, lehen aipatu den moduan, tratamendu hau jasoko duten gaixoen kriterio zehatz batzuk bete behar dituzte, hautagai diren gaixo kopurua mugatuz (10,17,18).

Basurtuko ospitaleak urte batzuk daramatza teknika mota hau erabiltzen; erradioterapiako zerbitzuak irradiazio partzialaren bitartezko tratamendu adjubantea proposatu die hautagai egokiak izan daitezkeen hainbat emakumeei. Lan honetan paziente haien emaitzak batu eta aztertuko dira. Aztergai nagusiak **toxikotasuna** eta **errejidiben agerpenak** dira.

Momentuz, guztira 9 paziente tratatu dira bularreko irradiazio partzialarekin Basurtuko ospitalean; guztiak dira emakumeak eta 2017ko abuztutik 2019ko urtarrilera artean izan dira diagnostikatuak eta tratatuak.

#### 4.1. TOXIKOTASUN AKUTUA ETA JARRAIPENA

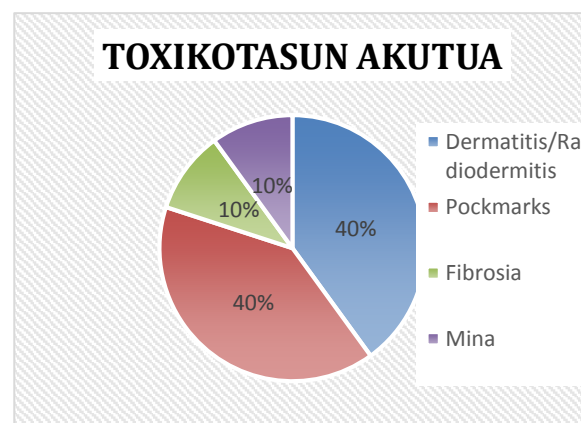
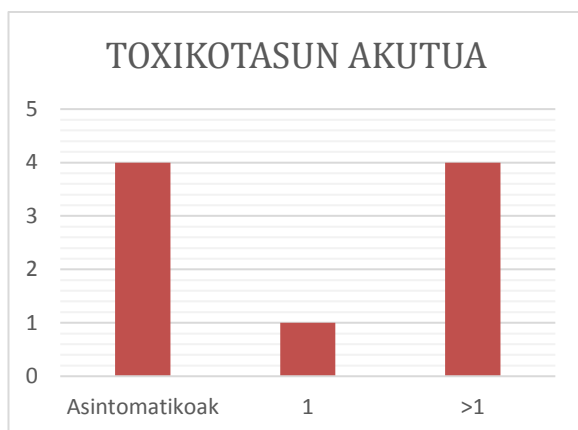
Atal honetan, 9 emakumeek RT-ren ondoriozko toxikotasuna pairatu duten begiratuko da. Horretarako, irradiazio ostein agertutako zeinu eta sintomak ikusi eta erradioterapeutarekin izandako azken errebisioan mantentzen diren edota berriak agertu diren aztertuko da (**8. Taula**).

**8. Taula. Brakiterapia interstizialaren osteko toxikotasuna.** Aztertutako emakumeek, irradiazio ostein pairatutako zeinu eta sintomak eta azken errebisioan agertzen dituztenen arteko konparazioa.

TOXIKOTASUNA		
	IRRADIAZIOAREN OSTEAN	AZKEN KONTSULTAN
1	Ez	Asintomatikoa
2	<b>Dermatitisa</b>	Asintomatikoa
3	<b>Dermatitisa eta pockmarks-ak</b>	Asintomatikoa
4	Ez	Asintomatikoa
5	<b>Fibrosi arina eta pockmarks-ak</b>	<b>Mina, fibrosi arina eta pockmarks-ak</b>
6	Ez	Asintomatikoa
7	<b>Dermatitisa eta pockmarks-ak</b>	<b>Pockmarks-ak</b>
8	<b>Dermatitisa eta pockmarks-ak</b>	Asintomatikoa
9	Ez	Asintomatikoa

Aztertutako datuen arabera, tratatutako 9 emakumeetatik, 4k ez dute inolako sintoma edota zeinurik izan **irradiazioaren ostein**. Sintomatikoen artean, 4 emakumek izan dute dermatitisa eta beste 4k pockmarks-ak. 1ek fibrosia izan du. Gehienetan, bi sintoma eman dira: dermatitisa gehi pockmarks-ak 3 emakumeetan eta pockmarks-ak eta fibrosi arina emakume 1ean. 1ek sintoma bakarra izan du (dermatitisa). Esan beharra dago, irradiazio mota honekin agertzen den dermatitisa ez dela bular osoko dermatitisa (bular osoko irradiazioarekin ematen den bezalakoa), kateterren sarrera-puntuen inguruan agertzen den eritema lokalizatu txikia baizik.

Beraz, irradiazio osteko toxizitate-zeinu nagusiak **radiodermatitis/dermatitisa** (%40) eta **pockmarks**-ak (%40) dira. Horretaz gain, fibrosia eta mina (bakoitza %10) ere eman dira (**13. eta 14. Irudiak**).

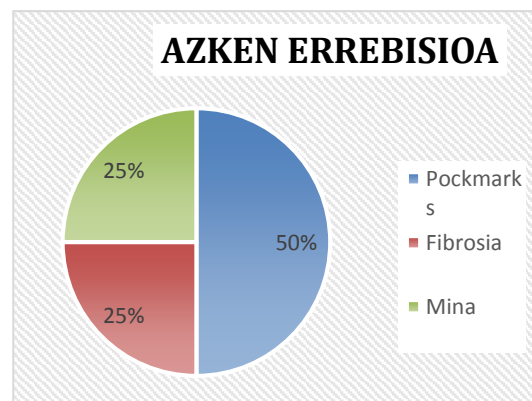


**13 eta 14. Irudiak. Brakiterapia interstizialaren osteko toxikotasun akutua.** Aztertutako paziente gehienek, tratamendu erradioterapikoa jaso ostean asintomatiko jarraitu dute edo sintoma bat baino gehiago pairatu dituzte gehienetan. Sintoma horien artean ohikoena dermatitisa eta pockmarks-ak dira.

Azken errebisioan ikusi denez, toxikotasun-zeinu horiek desagertzen joan dira emakume gehienetan; 7k ez dute inolako sintoma edota zeinurik. 1ek sintoma bakarra agertzen du (pockmarks-ak) eta besteak 3 sintoma agertzen ditu (pockmarks-ak, fibrosia eta mina). Emakume batek ere ez du dermatitisa azken errebisioan; horrela, nahiz eta momentu akutuan oso zeinu ohikoa izan, epe-luzera mantentzen ez dela ondorioztatu daiteke.

Horrela, azken errebisioan emakumeek agertzen duten sintoma nagusia **pockmarks**-ak dira (%50). Fibrosia eta mina ere agertzen dira (%25ean bakoitza) (**15. eta 16. Irudiak**).





**15 eta 16. Irudiak. Azken erreberio erradioterapikoaren egoera.** Erradioterapeutarekin izandako azken erreberioaren ostean, paziente gehienak asintomatiko daude eta sintomak dituztenen artean, ohikoenak pockmarks-ak dira.

#### 4.2. GAIXOTASUNAREN EBOLUZIOA ETA BIZIRAUPENA

Behin tratamendua burutu ostean, erradioterapia zerbitzuaz gain, ginekologia zerbitzuak ere jarraituko du emakume hauen eboluzioa, kasu honetan 5 urtetan zehar (24). Kontrolak haztapen fisikoaren bidez, analitiken bidez (CEA eta CA 15.3 markatzaile tumoralak, biokimika, koagulazioa...) eta mamografiaren bidez egiten dira, lehenengo, 6 hilabetero eta behin jarraipenaren erdia bete denean, urtero. Mamografiak urtero, hau da, bi kontsultatik behin, eskatzen dira. Helburua, bularreko minbiziaren erreberidibak diagnostikatzea da.

Pazienteen eboluzioaren datuak aztertuz (**9. Taula**), ikusi da momentuz **ez dela erreberidibarik agertu** paziente baten ere ez eta azken erreberioetako proben emaitzak ikusita, ez dago erreberidiba susmorik ere. Biziraupenari dagokionez, emakume guztiek bizirik eta gaixotasunez libre jarraitzen dute. Hala eta guztiz ere, guztiek kontrol ginekologikoan jarraitzen dute (bularreko minbiziaren diagnostikoa orain dela bi urte baino gutxiago egin baita).

**9. Taula. Pazienteen eboluzioa.** Aztertutako pazienteen jarraipena eginez, errezidibarik edota errezidibasusmorik ez dagoela ikusi daiteke. Gainera, guztiek jarraitzen dute bizirik eta gaixotasunetik aske.

	ERREZIDIBA	ERREZIDIBA SUSMOA	BIZIRIK
1	Ez	Ez	Bai
2	Ez	Ez	Bai
3	Ez	Ez	Bai
4	Ez	Ez	Bai
5	Ez	Ez	Bai
6	Ez	Ez	Bai
7	Ez	Ez	Bai
8	Ez	Ez	Bai
9	Ez	Ez	Bai

## 5. EZTABAIDA

Kasu klinikoen emaitzen berrikuspen honek ez du baimentzen irradiazio partzialaren bidezko terapia erradioterapikoaren behin-betiko ondorioz ateratzen. Izan ere, erabili den lagina (Basurtun tratatutako 9 gaixoak) oso txikia izateaz aparte, paziente hauek oraindik gaixotasunaren kontrol eta errebisioekin jarraitzen dute, segimendua laburra izan delarik. Horregatik, nahiz eta momentuz emaitzak faboragarriak izan (lehenengo gaixoak urte bat eta 7 hilabete daramatza gaixotasunik gabe), epe-luzeko ondorioak edota errezidibak agertuko diren edo ez ikusteko denbora gehiago utzi behar da pasatzen.

Literaturaren arabera, bularreko minbiziaren tratamenduan kirurgia kontserbakorra eta RT adjuvantearekin egiten den terapia konkomitanteak bular ipsilateralean errezidibak agertzeko arriskua %70an gutxitzen du (15,22), zenbait ikerketen arabera. Gaur egun bular osoko irradiazioak jarraitzen du izaten RT adjuvante estandarra (6,8), nahiz eta zenbait ikerketek bular osoko irradiazioa eta irradiazio partzialaren arteko parekotasuna erakutsi duten, eragunkortasunari dagokionez (10,15,17,20).

Bestalde, irradiazioa partzialaren parte garrantzitsuenetako bat tratamendua jasoko duten pazienteen aukeraketa egokia egitea da (15,17). Horretarako, erradioterapiarekin lotutako hainbat erakundek proposatutako kriterioak erabiltzen dira. Basurtun,

ASTRO-ko irizpideak erabiltzen dira baina beste batzuk ere baliagarriak izan daitezke (GEC-ESTRO edo ABS-koak, adibidez) (10,18). Gainera, agertzen ari den literatura berriak kriteriook aktualizatzen joatea ahalbidetzen du, hautespena egokituz eta gero eta gehiago zabalduz, horrela teknika honen bidez tratatu daitekeen paziente kopurua ahalik eta gehien handitzeko. Interesgarria izango litzateke kriteriook aztertzen joatea eta erakunde ezberdinetakoak konparatzea, aukeraketa ahalik eta optimoena egiteko.

Irradiazio partziala egiteko teknika ezberdinak daude (8,17) eta ABS-ren arabera, gaur egun errekomentazio-maila sendoena duten teknikak brakiterapia interstiziala eta IMRT dira (17). Basurtun, multikateterren bidezko brakiterapia interstiziala erabiltzen da, zenbait abantaila dituena; tolerantzia ona du eta pazientearentzat eroso da 5 egunetan egiten den tratamendua delako (bular osoko erradioterapiak 3 aste irauten dituen bitartean) (10). Nahiz eta momentuz eskuragarri dagoen literaturaren ebidentzia-maila altua den, lortutako emaitzak onak direlarik, oraindik praktika klinikoan ez da gehiegi erabiltzen, hainbat faktoreengatik; teknikaren konplexutasuna, ospitale askotan ez dauden baliabideen beharra (kirofono espezializatuak, brakiterapia zerbitzua...) edota pazienteen hautespen-tarte estua, adibidez (10,17,18). Teknika konplexua denez, ahalik eta ondoen burutzeko ikaskuntza-prozesu bat behar du, eta trebetasuna lortzeko, maiztasun handiz egitea ezinbestekoa litzateke. Gainera, kirurgia irudien bidez gidatuta dagoenez, medikuak ikusmen espazial ona eta 3 dimentsiotan pentsatzeko gaitasun handia izan behar ditu.

Bularreko irradiazioak sortutako toxikotasuna bereziki garrantzitsua da gaur egun, emakume hauen pronostikoa asko hobetu den heinean, epe luzera eman ditzakeen albo-ondorioengatik (11). Albo-ondoriook inguruko organo osasuntsuek jasotzen duten irradiazioaren ondoriozkoak dira eta ohikoenak bigarren mailako minbiziak (batez ere, birikakoak %75-97), neumonitisa eta kardiopatiak dira (12,20). Azken honi dagokionez, zenbait ikerketen arabera, bularrari ematen zaion Gy bakoitzeko, gaixotasun kardiologiko bat izateko arriskua %7,4 handitzen da (15,23). Honekin lotuta, ikusi da irradiazio partziala sakabanatze-irradiazio hori gehien txikitzen duen teknika dela (15), albo-ondorioak (bigarren-mailako minbiziak zein kardiopatiak) murriztu ahal dituelarik, eta beraz, arazo hau konpontzeko terapia baliagarria izan daiteke. Horrekin lotuta, irradiazio partzialak mortalitate osoaren gutxitze bat suposatzen du (estatistikoki esanguratsua dena), minbiziaren ondoriozkoak ez diren

heriotza-kausen kontura (11). Hau da, irradiazio partzialak sakabanatze-dosiak gutxituz, bigarren mailako minbizi- eta kardiopatia tasak txikitzea eragiten du eta hauek minbiziaren ondoriozkoak ez den heriotza-kausak izanik, azken finean, mortalitate osoaren gutxitze bat eragiten du.

Azkenik, Basurtuko ospitalean egin den ikerketa honek duen jarraipen-denbora laburraren ondorioz, emaitza argiagoak izateko oraindik denbora gehiago pasatu behar da. Posiblea da aurrerago, gai honi buruzko beste ikerketa bat egitea, pazienteen jarraipen luzeago bat baimendu eta horrela, ondorio zehatzagoak lortzea ahalbidetzen duena. Dena den, momentuz dauden datuak onak direnez, batez ere teknikak sortzen duen toxikotasun txikiari dagokionez, esan daiteke irradiazio partziala aurrera jarraitu behar duen tratamendu bat dela, nahiz eta konplexuagoa izan, azkenean irradiazio osoak bezain emaitza onak eman ahal dituelako.

Honekin lotuta gainera, ikerketa txiki hau eta gero, Basurtuko ospitalean teknika hau emakume gehiagori zabaltzea erabaki da: alde batetik KDISak tratatzen hasiko dira eta bestetik, tratamendua eskaintzeko adina  $\geq 50$  urtera zabalduko da (ASTRO-ko kriterioek zehazten duten bezala).

## **6. ONDORIOAK**

Basurtuko ospitalean irradiazio partzialarekin tratatuak izan diren emakumeen berrikuspina egin ostean, teknikak haietan izan duen eraginari buruzko hainbat ondorio atera daitezke. Hasteko, lortutako emaitzak analizatzen badira, ikusten da momentuz paziente baten ere ez dagoela errezidibarik ezta erreziba susmorik ere. Toxikotasunari dagokionez, azalean baino ez da agertu eta nahiko arina izan da kasu guztietan. Beraz, esan daiteke momentuz pazienteotan emaitzak faboragarriak direla eta teknika eraginkorra izan daitekela. Horregatik Basurtuko ospitalean teknika hau erabiltzen jarraituko da. Honekin lotuta gainera, ospitalearen helburuetako bat terapia mota hau emakume gehiagori eskaini ahal izatea da, hautespren-indikazioak ahalik eta gehien zabalduz. Horretarako ikerketa gehiago egitea beharrezkoa litzateke, eta horien emaitza faboragarriak itxaron, teknika hauen tratamendurako egokiak diren pazienteak zeintzuk diren zehazteko.

Hala eta guztiz ere, nahiz eta momentuz lortutako emaitzak onak izan, esan beharra dago kasu hauen berrikuspenarekin ezin dela teknikaren eraginkortasuna baieztatu, oso paziente gutxi tratatzeaz aparte, jarraipen-denbora laburra izan delako.

Bestalde, irradiazioak epe luzera izango dituen ondorioak ikusteko, pazienteen eboluzioa jarraitu beharko litzateke; hau da, benetan errezidibarik agertuko ez dela baieztatzeko, oraindik denbora tarte luzeago bat itxaron behar da. Hilkortasunarekin gauza bera gertatzen da. Pazienteen datuak urte batzuren buruan berraztertu beharko lirateke honi buruzko informazio baliagarria lortzeko.

Dena den, nahiz eta aztertutako datuekin behin-betiko konklusiorik ezin dugun atera, momentuz gai honi buruz dagoen literatura kontuan hartzen bada, esan daiteke irradiazio partziala terapia efektiboa dela eta behintzat alternatiba moduan planteatu daitekela. Hain zuzen ere, kirurgia kontserbatzailearen ostean egiten den multikateterren bidezko brakiterapia interstiziala bular osoko irradiazioa bezain eraginkorra litzateke, ondo hautatutako pazienteetan (15,16). Honek bularreko minbiziaren tratamendua neurri batean aldatzea eragin dezake. Baliteke, ikerketa gehiago atera eta ebidentzia sendotzen den heinean, mediku gehiagok brakiterapia interstiziala bularreko minbizirako tratamendu egokia kontsideratzea eta ondorioz, praktika klinikoan gero eta gehiago erabiltzea.

## 7. BIBLIOGRAFIA

1. Akram M, Iqbal M, Daniyal M, Khan AU. Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biol Res.* 2017;50(1):33.
2. Ghoncheh M, Pournamdar Z, Salehiniya H. Incidence and Mortality and Epidemiology of Breast Cancer in the World. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17(S3):43–6.
3. World Health Organization. Global Cancer Observatory. [2019ko apirilaren 14an aipatua]. Eskuragarri: <https://gco.iarc.fr/>
4. New Health Guide. [2019ko apirilaren 14an aipatua]. Eskuragarri: <https://www.newhealthguide.org/Breast-Cancer-Pictures.html>
5. Zaha DC. Significance of immunohistochemistry in breast cancer. *World journal of clinical oncology.* 2014;5(3):382–92.
6. McDonald ES, Clark AS, Tchou J, Zhang P, Freedman GM. Clinical Diagnosis and Management of Breast Cancer. *J Nucl Med.* 2016;57 Suppl 1:9S-16S.
7. Osakidetza. Bularreko Minbizia Goiz Detektatzeko Programa. [2019ko apirilaren 15an aipatua]. Eskuragarri: [http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/enfermedades\\_cancer\\_mama/eu\\_def/adjuntos/triptico\\_cancerMama\\_web.pdf](http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/enfermedades_cancer_mama/eu_def/adjuntos/triptico_cancerMama_web.pdf)
8. Pierce LJ Radiation therapy techniques for newly diagnosed, non-metastatic breast cancer. [2019ko apirilaren 3an aipatua]. Eskuragarri: <https://www.uptodate.com/contents/radiation-therapy-techniques-for-newly-diagnosed-non-metastatic-breast-cancer>
9. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology Breast Cancer 2019 Version 3.2019. [2019ko apirilaren 14an aipatua]. Eskuragarri: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf)

10. Strnad V, Major T, Polgar C, Lotter M, Guinot J-L, Gutierrez-Miguel C, et al. ESTRO-ACROP guideline: Interstitial multi-catheter breast brachytherapy as Accelerated Partial Breast Irradiation alone or as boost – GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group practical recommendations. *Radiotherapy and Oncology*. 2018;128(3):411–20.
11. Vaidya JS, Bulsara M, Wenz F, Coombs N, Singer J, Ebbs S, et al. Reduced Mortality With Partial-Breast Irradiation for Early Breast Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics*. 2016:259–65.
12. De Los Santos J, Taghian A. Adjuvant radiation therapy for women with newly diagnosed non-metastatic breast cancer. [2019ko apirilaren 3an aipatua]. Eskuragarri: [https://www.uptodate.com/contents/adjuvant-radiation-therapy-for-women-with-newly-diagnosed-non-metastatic-breast-cancer?topicRef=789&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/adjuvant-radiation-therapy-for-women-with-newly-diagnosed-non-metastatic-breast-cancer?topicRef=789&source=see_link)
13. Tailby E, Boyages Am J. Conservation surgery and radiation therapy in early breast cancer - An update. *Aust Fam Physician*. 2017;46(4):214–9.
14. Fowble B, Solin LJ, Schultz DJ, Rubenstein J, Goodman RL. Breast recurrence following conservative surgery and radiation: patterns of failure, prognosis, and pathologic findings from mastectomy specimens with implications for treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990;19(4):833–42.
15. Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, Kauer-Dorner D, Knauerhase H, Major T, et al. 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016;387(10015):229–38.
16. Gaudet M, Pharand-Charbonneau M, Wright D, Nguyen J, Trudel-Sabourin J, Chelfi M. Long-term results of multicatheter interstitial high-dose-rate

- brachytherapy for accelerated partial-breast irradiation. *Brachytherapy*. 2019;18(2):211–6.
17. Shah C, Vicini F, Shaitelman SF, Hepel J, Keisch M, Arthur D, et al. The American Brachytherapy Society consensus statement for accelerated partial-breast irradiation. *Brachytherapy*. 2018;17(1):154–70.
  18. Correa C, Harris EE, Leonardi MC, Smith BD, Taghian AG, Thompson AM, et al. Accelerated Partial Breast Irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement. *Pract Radiat Oncol*. 2017;7(2):73–9.
  19. Hepel JT, Arthur D, Shaitelman S, Polgar C, Todor D, Zoberi I, et al. American Brachytherapy Society consensus report for accelerated partial breast irradiation using interstitial multicatheter brachytherapy. *Brachytherapy*. 2017;16(5):919–28.
  20. Hoekstra N, Fleury E, Merino Lara TR, van der Baan P, Bahnerth A, Struik G, et al. Long-term risks of secondary cancer for various whole and partial breast irradiation techniques. *Radiother Oncol*. 2018;128(3):428–33.
  21. Alves I, Marques JC. Radiation-induced angiosarcoma of the breast: a retrospective analysis of 15 years' experience at an oncology center. *Radiol Bras*. 2018;51(5):281–6.
  22. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;366(9503):2087–106.
  23. Darby SC, Ewertz M, Hall P. Ischemic heart disease after breast cancer radiotherapy. *N Engl J Med*. 2013;368(26):2527.
  24. Bjelic-Radisic V, Dorfer M, Tamussino K, Greimel E. Patients' view of routine follow-up after breast cancer treatment. *Wien Klin Wochenschr*. 2017;129(21–22):810–5.