
Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado
Medikuntza Gradua / Grado en Medicina

Erradioterapiako hipofrakzionamendu berria bularreko minbiziaren tratamenduan

© 2022, Magali Camarero Pagonabarraga. Egilea /Autor:
Magali Camarero Pagonabarraga
Zuzendaria / Director/a:
Maite Ispizua Ojanguren

Bilbo, 2022ko apirilaren 24a / Bilbao, 24 de abril de 2022

Jarri hau GRALaren lehen orri gisa. / Incluir como primera página de la memoria del TFG.

LABURPENA

Sarrera: Estadio goiztiarreko bularreko minbizia tratatzeko, kirurgia bular kontserbatzailearen ostean bular osoko erradioterapia adjubantea erabiltzea oso onartuta dagoen tratamendu estandarra da, errekurjentzia lokalen arriskua murrizten duela ikusi baita. Honen harira, azken urteetan erradioterapiaren arloan eginiko aurrerapen teknikoek irradiazioaren zehaztasuna areagotzea lortu dute, gero eta erradioterapia eskema hipofrakzionatuagoak proposatu direlarik ikerketa desberdinetan. Gauzak horrela, 2020. urtean FAST-Forward ikerketak aste beteko erradioterapia hipofrakzionatua (26 Gy, 5.2 Gy-ko 5 frakziotan) ordura arte estandartzat hartzen zen 3 asteko erregimena bezain ona zela ondorioztatu zuen, eraginkortasun zein toxizitateari dagokionean.

Helburuak eta hipotesiak: Lan honen helburua Basurtuko Unibertsitate Ospitalean FAST-Forward ikerketan aztertutako erradioterapia hipofrakzionamendu berriarekin tratatu diren bularreko minbizi goiztiarraren kasuak aztertzea da, eraginkortasunari eta toxizitateari dagokionean emaitzak FAST-Forward ikerketako emaitzak bezain onak diren ikertzeko.

Material eta metodoak: 2020ko maiatzetik 2021eko apirilera bitartean estadio goiztiarreko bularreko minbizidun (pT1-3, pN0, M0) 60 urtetik gorako 20 paziente tratatu ziren hipofrakzionamendu eskema berriarekin kirurgia bular kontserbatzailearen ondoren. Hauen datuak Osabide Global programa erabiliz lortu dira.

Emaitzak eta eztabaida: Tratamendua jaso eta gero batazbeste 11 hilabeteko jarraipena egin ostean, kasu batean ere ez zen alde bereko bularreko minbiziaren berragerpenik hauteman (%0), ezta bularreko minbiziagatiko heriotzarik ere (%0); FAST-Forward ikerketan, aldiz, berragerpen eta heriotza kasu gehiago deskribatu ziren, jarraipen denbora luzeagoa zela medio. Toxizitateari dagokionean, parte-hartzaileen %60-ak 1. graduko larruazaleko toxizitate akutua aurkeztu zuen eta %40-ak ez zuen inolako toxizitate jasan tratamenduak iraun bitartean edota bukatu osteko 4 asteetan zehar.; FAST-Forward ikerketak emaitza antzekoak aurkeztu zituen.

Ondorioak: Basurtuko Unibertsitate Ospitalean estadio goiztiarreko bularreko minbizi inbaditzailearen tratamenduan kirurgia bular kontserbatzailearen osteko erradioterapia osagarria behar duten emakumeetan, erradioterapia hipofrakzionatuaren eskema berria modu egokian ezarri da eta FAST-Forward ikerketako emaitza berdinak lortu dira; halaber, aztertutako ezaugarriak dituzten pazienteetan eskema berri hau erabiltzea gomendatzen da, eraginkortasunari eta segurtasunari dagokionean aurretik erabilitako hipofrakzionamendu estandarra bezain ona izateaz gain, pazientearentzat zein erradioterapia zerbitzuentzat abantaila ugari dituela frogatu delako. Hala ere, parte hartzaileen jarraipen luzeago bat eta ikerketa gehiago beharrezkoak dira, ondorio sendoak eta fidagarriagoak lortu ahal izateko eta eskema honen erabilera beste ezaugarri batzuk dauzkaten pazienteetan aztertzeko helburuz.

AURKIBIDEA

1. SARRERA	1
1.1. BULARREKO MINBIZIAREN EPIDEMIOLOGIA.....	1
1.2. BULARREKO MINBIZIAREN ARRISKU-FAKTOREAK.....	3
1.3. BULARREKO MINBIZIAREN DIAGNOSTIKOA.....	3
1.3.1. Bularreko Minbizia Detektatzeko screening programa.....	3
1.3.2. Klinika.....	4
1.3.3. Irudi-frogak.....	4
1.3.4. Diagnostiko eta sailkapen histologikoa.....	5
1.3.5. Sailkapen immunohistokimikoa.....	6
1.3.6. TNM sailkapena.....	8
1.4. BULARREKO MINBIZIAREN TRATAMENDUA.....	12
1.4.1. Kirurgia.....	12
1.4.2. Erradioterapia.....	13
2. IKERKETAREN HELBURUAK ETA HIPOTESIAK	17
3. MATERIAL ETA METODOAK	19
3.1. DATUEN BILKETA.....	19
3.2. PAZIENTEEN AUKERAKETA.....	20
3.3. ERRADIOTERAPIA TEKNIKA.....	21
3.4. PARTE-HARTZAILEEN KONTROLA.....	23
4. EMAITZAK	23
4.1. BULARREKO MINBIZIAREN KONTROLA.....	27
4.2. TOXIZITATEA.....	27
5. EZTABAIDA	28
6. ONDORIOAK	33
7. BIBLIOGRAFIA	34

1. SARRERA

Bularreko minbizia osasun arazo larria da gaur egungo osasun sisteman, izan ere, emakumezkoetan gehien diagnostikatzen den eta heriotza gehien eragiten dituen minbizi mota da (1).

Historian atzera eginez, bularreko minbizia deskribaturiko minbizi mota zaharrenetarikoa da, Egipto zaharrean aurkitu zelarik bere lehen aipamena K.a. 1600. urtean idatzitako “Edwin Smith-en Papiro Kirurgikoa”-n (2). Ordutik hasita gaur egun arte, medikuak bularreko minbizidun gaixoak sendatzen saiatu izan dira teknika desberdinak probatuz. Medikuntza, eta honekin batera bularreko minbiziaren kudeaketa, aroetan zehar eboluzionatuz joan da, garaian garaiko ikertzaileen ekarpenei esker, izan ere, bular minbizia etengabeko ikerketa eremua izan da. Era berean, minbiziaren jatorriari buruzko teoriak aldatuz joan dira datu zientifiko berriak ezagutzearekin eta baieztatzearekin batera (2).

Hipokrates izan zen tumore onberak eta gaiztoak bereizten lehena. Geroago, Erromatarrek kirurgia erabiltzen hasi ziren bularreko minbiziaren tratamendu gisa. Erdi Aroak medikuntzaren arloko aurrerapenetan oztopoa suposatu bazuen ere, Errenazimenduak zientziaren loratzea ekarri zuen. Hala ere, bularreko minbiziaren tratamenduan aurrerapen zientifiko nagusiak XIX. mendean eman ziren, anestesiaren aurkikuntzarekin, antisepsia eta mikroskopia ezartzearekin eta minbizi honen hormona menpekotasunaren ezagutzearekin batera. Ondoren, XX. mendeak kimioterapia eta erradioterapiaren garapena ekarri zituen, entsegu kliniko ugariari esker bularreko minbiziaren maneiu terapeutikoan ikuspegi berriak eskainiz (2).

Beraz, gaitz honi aurre egiteko tratamendu mota ezberdinak proposatu izan dira azken urteotan: kirurgia, kimioterapia, erradioterapia, hormonoterapia...Lan hau, zehazki, erradioterapian zentratzen da.

1.1. BULARREKO MINBIZIAREN EPIDEMIOLOGIA

Gaur egun, bularreko minbizia munduan diagnostikatutako minbizi moten artean ohikoena da, birrikako minbizia gaitz gaitz; 2020. urtean mundu mailan 2,261,419

kasu antzeman ziren, tumore guztien %11.7 (3). Heriotzei dagokienez, minbiziaren ondoriozko heriotzen bostgarren kausa da mundu mailan, 685,000 heriotzarekin (3).

2022. urtean 34.750 bularreko minbizi kasu berri aurreikusten dira Espainian (4). Kontuan hartu behar da COVID-19 pandemiak neurri handi edo txikiagoan screening probengan ere eragin duela. 2020. urtetik aurrera estimatutako kasuak ez ziren bat etorri benetan diagnostikatu ziren bularreko minbizi kasuekin, esan bezala, beste urteetan baino bularreko minbizi kasu gutxiago detektatu baitziren. Beraz, intzidentzien estimazioak 2022an diagnostiko aukerak asaldatuko lituzkeen faktorerik egon ezean izango litzatekeen intzidentzia bezala ulertu behar dira (4).

Emakumezkoak dira minbizi mota hau pairatzen dutenak gehiengo handi batean, izan ere, kasuen ia %1 baino ez dira gizonezkoetan gertatzen (5). Hori dela eta, sexuen arteko desberdintasun handia dago. Intzidentziari dagokionez, gizonezkoetan birikako (%14.3), prostatako (%14.1) eta kolon-ondesteko (%10.6) minbiziak gailentzen diren bitartean emakumezkoetan bularreko minbizia da kasu (%24.5) gehien eragiten dituen (3). Heriotza-tasa kontuan hartuta, gizonezkoetan birikako minbizia (%21.5) eta gibelegoa (%10.5) dira minbiziaren ondoriozko heriotza gehien eragileak, emakumezkoetan, ordea, bularrekoak dauka lehen postua (%15.5) (3).

Beraz, esan daiteke emakumezkoen artean, 4 minbizi kasutatik 1 bularrekoa izango dela eta minbiziak eragindako 6 heriotzetatik 1 bularreko minbiziaren eragingo duela (3).

Azken hamarkadetan, Espainian diagnostikatutako bularreko minbizi kasuen kopuru absolutuak gorazko joera izan du, beste hainbat minbizi motarekin gertatu bezala. Honen arrazoi nagusiak biztanleriaren aregotzea eta zahartzea, arrisku faktoreen aurreko esposizioa eta detekzio goiztiarraren areagotzea dira (3,4).

Diagnostikoa burutzeko bataz-besteko adina 62 urtekoa da (6).

2008-2013 urte bitartean diagnostikatutako kasuetan oinarrituz, bularreko minbizia dutenen biziraupen-tasa diagnostikotik 5 urtera %85.5-koa da (4).

1.2. BULARREKO MINBIZIAREN ARRISKU-FAKTOREAK

Hainbat arrisku-faktorek bular-minbiziarekin daukaten lotura onartua izan da azterketa ugariaren bidez. Faktore hauetako batzuk modifikaezinak dira (arraza, genetika...) eta beste batzuk, ordea, modifikagarriak (dieta, ariketa fisikoa, hormona exogenoekiko esposizioa...) (7).

1.3. BULARREKO MINBIZIAREN DIAGNOSTIKOA

Gaur egun, bular minbizien gehiengoa screening programaren bidez detektatzen dira. Hala ere, zenbait kasutan klinikaren agerpena izaten da diagnostikora garamatzana.

1.3.1. Bularreko minbizia detektatzeko screening programa

Bularreko minbiziaren intzidentzia eta mortalitate altuak direla eta, “Bularreko Minbizia Goiz Detektatzeko Programa” ari da martxan EAEn 1995. urteaz geroztik, minbizi honen hilkortasuna murriztea duelarik helburu nagusi (8).

Osakidetzak eskaintzen duen screening programa honen biztanleria itua 50 eta 69 urte bitarteko emakume osasuntsuak dira; bularreko minbiziaren lehen graduko familia aurrekariak izatekotan 40 urtera jaisten da adin muga (9). Emakume gazteagoak programatik kanpo geratzen dira faltsu positibo kopuru handia dela eta (10).

Programa hau bular bakoitzeko 2 mamografia (proiektzio desberdinetan; erdialboko zeharra eta kraneokaudala) burutzean oinarritzen da, izan ere, mamografia da diagnostiko goiztiarrerako eraginkorra dela frogatu duen frogar bakarra (10,11). Proba hau 2 urtero errepikatzen da, lesiorik detektatu ezean.

Mamografia hauei esker bularrean ager daitezkeen nodulu, masa edo ezaugarri kezkgariak detektatu eta sakonago azter ditzakegu. Kasuen %90ean ez da aurkikuntza patologikorik ageri eta beraz, ez da proba osagarririk egin behar izaten; beste %10en kasuan, azterketa osatzea gomendatzen da (9).

Aurkikuntza mamografikoen informazioa argia eta zehatza izan behar da eta horretarako BI-RADS (*Breast Imaging Reporting and Data System*) sistema erabiltzen da. Sistema honen helburuak terminologia eta informe mamografikoaren

sistematika estandarizatzea, lesioak susmo graduaren arabera kategorizatzea eta kasu bakoitzean hartu beharreko jarrera ezartzea dira (11).

Bahetze programa honek tumore txikiak detektatzea ahalbidetzen digu, sintomak ematen hasi baino lehen. Horri esker, tumoreak estadio goiztiarretan detekta daitezke tratamendu eraginkor eta kontserbatzaileago bat ezarri eta biziraupen eta bizikalitatea hobetuz (8,9,10). Zehazki bahetze mamografiak bularreko minbiziaren mortalitatea %19-an murrizten du (10,12).

1.3.2. Klinika

Kasu batzuetan mina, masa ukigarria, telorrea, telorragia, azaleko asaldurak (erretrakzioa, laranja azala), besapeko adenopatiak edo asimetria bezalako sintoma edo zeinuak izan daitezke alarma piztu eta irudi frogak egitera garamatzatenak. Beraz, pazienteak berak egindako bular-explorazioak garrantzi handia du eta susmo txikiaren aurrean kontsultatu beharra dago.

Dena den, aurretik aipatu bezala emakume gehienak asintomatikoak izan ohi dira eta mamografia bidezko baheketa bidez detektatzen dira kasu gehienak, sintomak izaten hasi baino lehen.

1.3.3. Irudi-frogak

Ekografia bularreko patologiaren balorazioan ezinbesteko tresna da. Hala ere, ez du ebidentziarik erakutsi bularreko minbiziaren mortalitatearen jaitsieran screening metodo bezala eta horregatik, mamografiaren osagarri bezala erabiltzen da. Lesio solido eta kistikoen artean bereiztea ahalbidetzen du eta bereziki baliagarria da dentsitate handiko bular ehuna daukaten emakumezkoetan, izan ere, kasu horietan mamografiaren sentsibilitatea murriztu egiten da (11).

Erresonantzia magnetikoa sentsibilitate handiko froga da kartzinoma infiltrantearen diagnostikorako, batez ere duktal motakoan. Gainera, sentsibilitatea ez da bularraren dentsitatearen araberakoa. Espezifikotasunari dagokionez, ordea, nahiko baxua da. Hori dela eta, faltsu positibo ugari izan ohi ditu (11,13). Kirurgia aurreko estadifikazioan (11), aurkikuntza kliniko, mamografiko edo ekografikoak bat ez datozenean (11) eta errejidiben azterketan (12) erabili ohi da.

1.3.4. Diagnostiko eta sailkapen histologikoa

Irudi bidezko frogetan lesio gaiztoak edo susmagarriak aurkitzen direnean behin betiko diagnostikoa baieztatu beharra dago azterketa anatomo-patologiko baten bidez. Prozedura desberdinak erabil daitezke lagina lortzeko: PAAF (Punción Aspiración de Aguja Fina), BAG (Biopsia por Aguja Gruesa), hutsezko biopsia edo biopsia kirurgikoa (10,13). Gida bezala, mamografia (biopsia estereotaxikoa) edota ekografia erabili ohi dira (13). Orokorrean bularreko minbizia PAAF, BAG edo hutsezko biopsia erabiliz diagnostikatu ahal izaten da eta kasu gutxitan behar izaten da kirurgia helburu diagnostikoarekin (13).

PAAF bidezko zitologiak gaiztotasuna baztertzea soilik ahalbidetzen duen bitartean, biopsiek gaiztotasunaren diagnostikoa emateaz gain mota histologikoa, ezaugarri immunohistokimikoak eta infiltrazioaren presentzia aztertzea ahalbidetzen dute, baita faktore pronostikoak ere (13).

Biopsia laginetan oinarrituz, bularreko minbizia 1. taulan laburtutako mota histologikoetan sailka daiteke (**1. Taula**). Mota histologiko ohikoena kartzinoma duktal infiltratzailea da, kasuen %70-85 (13).

1. Taula. Bularreko minbiziaren sailkapen histologikoa (13).

INBASIO GRADUA	MOTA HISTOLOGIKOA	AZPIMOTA HISTOLOGIKOA
Lesio ez-inbaditzaileak	In situ kartzinoma dukkala (CDIS)	Komedonala
		Solidoa
		Kribiformea
		Papilarra
		Mikropapilarra
	In situ kartzinoma lobulilarra (CLIS)	

	Bularreko Paget gaixotasuna	
Lesio inbaditzaileak	Kartzinoma duktal infiltratzailea (CDI)	Duktal klasikoa
		Medularra
		Papilarra
		Tubularra
		Muzinosoa edo koloidea
	Kartzinoma lobulillar infiltratzailea (CLI)	
Beste batzuk	Phyllodes zistoadenoma	
	Bularreko linfoma primarioa	
	Angiosarkoma	

In situ kartzinoma duktalak (CDIS) minbizi inbaditzaile batera eboluziona dezake; gero eta CDIS gehiago diagnostikatzen dira bahetze mamografiak martxan jarri zirenetik (13).

In situ kartzinoma lobulillarra (CLIS), aldiz, bularreko minbizi inbasiborako arrisku markaitzaile bat da, hamarkadetan mantentzen dena eta askotan, multizentrikoa eta bilaterala izaten dena (13).

1.3.5. Sailkapen immunohistokimikoa

Bularreko minbizia gaixotasun konplexua da, entitate desberdinak barne hartzen dituena. Hori dela eta, parametro kliniko eta anatomopatologiko klasikoek gain, profil molekularren arabera ere sailkatu behar dira tumoreok, estrogenoen errezeptoreen (ER), progesteronaren errezeptoreen (PR) eta HER2/neu errezeptoreen

presentzia eta proliferazio indizea kontuan hartuta (13). Hurrengo taulan (**2. Taula**) laburbiltzen dira bularreko minbiziaren profil molekular nagusiak.

2. Taula. Bularreko minbiziaren profil molekularren araberako sailkapena (13).

AZPIMOTA	HARTZAILE HORMONALA: ER eta PR	HER2/neu	PROLIFERAZIO INDIZEA (Ki-67)	PRONOSTIKOA
Luminal A (%50-60)	+	-	Baxua (<%14)	Ona
Luminal B (%10-20)	+	- edo adierazpen baxua	Altua (>%14)	Ona
HER2/neu + (%15-20)	-	Adierazpen altua	Altua	Txarra
Triple negatiboa edo Basal-like (%10-20)	-	-	Altua	Txarrena

Luminal A da azpimotarik ohikoena, kasuen %50-60 (13). Luminal B azpimota kasuen %10-20-an agertzen da eta Luminal A baino oldarkorragoa da, gradu histologiko altuagoarekin (13). HER2/neu azpimotak kasuen %15-20 hartzen du eta gradu histologikoa altua izan ohi da honetan ere (13). Bularreko minbizien %10-20 triple negatibo azpimotakoak dira, hau gradu histologiko altukoa izan ohi da eta diagnostiko momentuan tamaina handia eta afektazio linfatikoa aurkeztu ohi ditu askotan (13).

Azken hamarkadan, ikerketak tumore hauen biologia molekularren ezagutzan zentratu dira, seinalizazio molekular desberdinek, beste ezaugarri batzuekin batera, tumore hauen fisiopatologian eta tratamenduarekiko erantzunean eragina daukatela ondorioztatuz (13). Hau da, profil molekular bakoitzaren erantzuna desberdina da

tratamendu sistemikorako aukeren aurrean. Are gehiago, profil molekular jakinetarako tratamendu espezifikoak garatu dira aipatutako seinalizazio molekularretan oinarrituz, hauen pronostikoa hobea izatera pasa delarik.

Hartzaile hormonalak (HR) positiboak dituzten azpimotek estrogenoek sustatutako hazkuntza izan ohi dute eta beraz, terapia hormonalak erabilgarria da hartzaileok blokeatuz hazkuntza hau moztean oinarritzen baita. Tamoxifenoa estrogeno-hartzaile modulatzailerik selektiboa da eta menopausia aurreko zein ondorengo emakumeetan eraginkorra da; Aromatasa inhibitzaileak estrogeno-maila gutxitzen dute androgenoak estrogeno bihurtzea inhibituz eta menopausia osteko emakumeengan bakarrik dira eraginkorrak. Terapia honi esker, bularreko minbiziaren errekurrentzia tasak %50 murrizten direla frogatu da diagnostiko osteko lehen 5 urteetan, terapia hau ez hartzearekin alderatuta (14). Terapia endokrino estandarra aho bidezkoa da, egunero hartu beharrekoa 5 urtez.

HER2/neu positibodun azpimota tradizionalki pronostiko txarrekoa izan da, azken urteetan, ostera, anti-HER2 tratamenduek bere biziraupena nabarmen igoarazi dute (13). Tratamendu mota hau Trastuzumab edo antzeko HER2/neu hartzailea itu duen antigorputz monoklonalaren erabileran oinarritzen da (14). Terapia hau, kimioterapia neoadjubantea eginez gero honekin batera ematen da, baita ondoren erradioterapia adjuvantearekin batera ere eta erradioterapia bukatu ostean urte betez mantentzen da.

Triple negatibo azpimotan eraginkortasuna frogatua duen terapia sistemiko bakarra kimioterapia da. Hainbat kimioterapia neoadjubante eta adjuvante desberdin kontsideratu daitezke bularreko minbizi goiztiarraren tratamendurako pazientearen ezaugarrien arabera (14).

Labur esanda, profil molekularren araberrako terapien ezagutzak tratamendu pertsonalizatuaren garrantzia indartzen du (13).

1.3.6. TNM sailkapena

Behin bularreko minbiziaren diagnostiko histologikoa eginda, tumorearen hedapena aztertzea ezinbestekoa da; estadio tumorala behar bezala ezartzeko eta tratamendu-estrategia indibidualizatu bat planifikatzeko asmoz (13).

American Joint Committee on Cancer-en TNM estadifikazio sistemak pazienteak pronostikoaren arabera taldekatzeko estrategia bat eskaintzen digu (**3. Taula**).

3. Taula. Bularreko minbiziaren TNM sailkapena, AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition (15).

T kategoria		T irizpideak
TX		Ezin da tumore primarioa ebaluatu.
T0		Ez dago tumore primarioaren ebidentziarik.
Tis	DCIS	In situ kartzinoma duktala.
	Paget	Azpiko bular parenkimako kartzinoma inbaditzailearekin edo kartzinoma in situarekin lotuta EZ dagoen titi-buruaren Paget gaixotasuna.
T1 Tumorea ≤20 mm dimentsio handiengan	T1mi	Tumorea ≤1 mm dimentsio handiengan.
	T1a	Tumorea >1 mm baina ≤5 mm dimentsio handiengan.
	T1b	Tumorea >5 mm baina ≤10 mm dimentsio handiengan.
	T1c	Tumorea >10 mm baina ≤20 mm dimentsio handiengan.
T2		Tumorea >20 mm baina ≤50 mm dimentsio handiengan.
T3		Tumorea >50 mm dimentsio handiengan.
T4 Edozein tamainako tumorea toraxeko paretan edota larruazalean (ultzerazioa edo nodulu mikroskopikoak) hedapen zuzena duena;	T4a	Toraxeko paretara hedapena; Muskulu pektoralen inbasio edo atxikimendua toraxeko paretaren egituren inbasiorik gabe ez da T4 gisa sailkatzen.
	T4b	Larruazaleko ultzerazioa edota nodulu satellite makroskopiko ipsilateralak edota edema (peau d'orange barne), kartzinoma inflamatorioaren irizpideak betetzen ez dituenak.

Dermisaren inbasio hutsa ez da T4 gisa sailkatzen.	T4c	T4a eta T4b, biak ageri dira.
	T4d	Kartzinoma inflamatorioa.

**In situ kartzinoma lobulillarra (LCIS) sailkapenetik kanpo utzi da.*

pN kategoria		pN irizpideak
pNX		Tokiko gongoil linfatikoak ezin dira ebaluatu.
pN0 Tokiko gongoil linfatikoetan ez da metastasirik identifikatu edo tumore zelula isolatuak (ITC) soilik aurkitu dira.	pN0(i+)	Tumore zelula isolatuak (ITC) soilik tokiko gongoil linfatikoetan (<0.2 mm).
	pN0(mol+)	Aurkikuntza molekular positiboak RT-PCR bidez; ez da tumore zelula isolaturik detektatu.
pN1 Mikrometastasiak edo metastasiak 1-3 besapeko gongoil linfatikotan; edota klinikoki negatiboak diren barneko ugatz-gongoiletan gongoil sentinelaren biopsia selektibo bidezko mikrometastasiak edo makrometastasiak.	pN1mi	Mikrometastasiak (0.2 mm - 2.0 mm)
	pN1a	Metastasiak 1-3 besapeko gongoil linfatikotan, gutxienez bat >2 mm.
	pN1b	Metastasiak barneko ugatz-gongoil sentinelaren ipsilateraletan.
	pN1c	pN1a eta pN1b-ren konbinazioa.
pN2 Metastasiak 4-9 besapeko gongoil linfatikotan; edo irudi bidezko barneko ugatz-gongoil ipsilateral positiboak besapeko gongoilen metastasirik gabe.	pN2a	Metastasiak 4-9 besapeko gongoil linfatikotan, gutxienez bat >2 mm.
	pN2b	Metastasiak klinikoki detektatutako ugatz-gongoiletan, baieztapen mikroskopikoarekin edo gabe; besapeko gongoil patologikoki negatiboekin.
pN3	pN3a	Metastasiak >10 besapeko gongoil linfatikotan, gutxienez bat >2 mm; edo metastasiak lepauztai azpiko gongoil linfatikoetan.

	pN3b	pN1a edo pN2a irudi bidez detektatutako barneko ugatz-gongoil positiboen presentzian; edo pN2a pN1b-ren presentzian.
	pN3c	Lepauztai gaineko metastasi linfatiko ipsilaterala

M kategoria	M irizpideak
MX	Ez ebalatuak.
M0	Ez da urruneko metastasien froga kliniko edo erradiologikorik existitzen.
cM0(i+)	Ez da urruneko metastasien froga kliniko edo erradiologikorik existitzen, baina odolean, hezur muinean edo tokikoak ez diren gongoil linfatikoetan zelula tumoralen (≤ 0.2 mm) ebidentzia dago.
cM1	Klinikoki edota erradiologikoki detektatutako urruneko metastasia.
pM1	Histologikoki baieztatutako edozein metastasi urruneko organoetan edo tokikoak ez diren gongoiletan >0.2 mm metastasiak.

0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0

IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1 edo N2	M0
IIIB	T4	N0 edo N1edo N2	M0
IIIC	Edozein T	N3	M0
IV	Edozein T	Edozein N	M1

1.4. BULARREKO MINBIZIAREN TRATAMENDUA

Herrialde garatuetan diagnostikatzen diren bularreko minbizi gehienek ez dute gaixotasun metastasikorik izaten eta tratamenduaren ikuspegia estadioaren arabera erabakitzen da (16). Metastasirik gabeko bular minbizia diagnostikatu berri dieten emakumeen tratamenduak ikuspegi multidisziplinarra du, non kirurgiak, onkologia medikoak eta onkologia erradioterapikoak elkarlanean diharduten (1). Kasuaren araberrako tratamenduaren indibidualizazioak garrantzia handia du, izan ere, tumorearen ezaugarriek tratamendua baldintzatuko dute.

1.4.1. Kirurgia

Kirurgia bular kontserbatzailea lehen aukeratzat hartzen da I-II estadioetan dauden kasu gehienetan (17); teknika honen helburua tumorea kentzea da bularra mantenduz, beraz, agresibitate gutxiagoko teknika da mastektomiarekin alderatuta. Ahal izanez gero, orbainak ezkutuan gera daitezzen saiatzen da edota kirurgia plastikoa burutzen da, ahalik eta emaitza estetikoena lortzeko (17).

Hala ere, gaur egun oraindik zenbait kasutan mastektomia egiten jarraitzen da: tumore multizentrikoak, errezekzio anitzen ondoren ertz kirurgiko negatiboak lortzeko ezintasuna, tumorearen tamainarekiko bular tamaina txikia, bularrean aurretiko erradioterapia edota erradioterapiarako bestelako kontraindikazioak (17). Izan ere, tumorektomia egitekotan ia kasu guztietan erradioterapia adjubantea jaso

beharko du gaixoak, eta erradioterapia jasotzeko kontraindikazioak egotekotan ez da mastektomia egitea beste aukerarik geratzen.

Gongoil linfatiko zentinelaren biopsia selektiboa kirurgia momentuan bertan egiten den teknika da eta klinikoki negatiboak diren besapeko gongoilen inplikazioa aztertzeko erabiltzen da (17), minbiziaren drainatze linfatikoko lehen gongoila edo gongoilak (gongoil zentinelaren izenez ezagutzen dena) metileno urdina bezalako markatzaile batez markatuz, kenduz eta jarraian zelula gaiztoen presentzia laborategian aztertuz (13). Gongoil hau aztertuz gainerako besapeko gongoilen afektazioa aurreikus dezakegu (13), aurretik aipatutako pN estadifikazio sistemaren bitartez tumorea sailkatzea ahalbidetzen digularik. Besapeko gongoilen inplikazioa egotekotan, besapeko gongoil linfatikoen disezioa egin beharra dago (17). Beraz, gongoil zentinelaren biopsiari esker, hain inbaditzailea ez den jarrera har daiteke, besapeko disezio linfatikoa egitea saihestuz eta morbiditatea murriztuz (13).

1.4.2. Erradioterapia

Erradioterapiaren helburua, erradiazio ionizatzaileez (fotoiak edo elektroiak) baliatuz tumorea osatzen duten zelula gaiztoen heriotza eragitea da. Hala ere, erradiazio ionizatzaile horiek, zelula gaiztoengan eragiteaz gain, inguruko zelula osasuntsuak ere kaltzeko eta hiltzeko gaitasuna dute. Horrenbestez, erradiazio bidezko terapia orekaren etengabeko bilaketan oinarritzen da: tumorea deuseztatzeko behar den dosiaren eta ehun osasuntsuan kalterik ez eragiteko behar den dosiaren arteko orekan, alegia.

Kirurgiaren (kirurgia bular kontserbatzailea edo mastektomia) ondoren erradioterapia adjubantea erabiltzearen helburua gera daitekeen edozein tumore arrasto ezabatzea da, era honetan, tokiko berragerpen arriskua murriztea eta bular minbiziarekin espezifikoki loturiko biziraupena zein biziraupen orokorra hobetzea lortzen da (1, 18).

Gaur egun, bularreko kirurgiaren osteko erradioterapiaren erabilera oso onartuta dagoen tratamendu estandarra da (19). Mastektomiaren osteko erradioterapiak tratamendu estandarra izaten jarraitzen du bularreko minbizi aurreratuaren maneian indikazio egokietarako (19). Dena den, erradioterapia adjubantearen erabilera

nagusia kirurgia bular kontserbatzailea burutzen den kasuak dira, izan ere, estadio goiztiarretako minbiziak eta in situ kartzinoma duktalak era honetan tratatzeak bularra mantentzea ahalbidetzen du, minbiziaren tratamenduan emaitza bikainak mantentzen diren bitartean; hori dela eta, bularra kontserbatzeko kirurgia eta erradioterapia adjuvantea konbinatzea aurrerapen handia izan da bularreko minbiziaren maneian (19).

Kirurgia bular kontserbatzailea egin eta jarraian erradioterapia erabiltzean bular osoa irradiatzen da, hau da, bular osoko erradioterapia (whole-breast RT, WBRT), salbuespenak salbuespen (1). Frogatu da irradiazio honi esker, errekurrentzia lokalen arriskua %60-70 murrizten dela minbizi inbaditzaileen kasuan eta %50-60 minbizi ez inbaditzaileenean, kirurgia bular kontserbatzaileaz bakarrik tratatutakoekin konparatuz (19). 2011. urtean The Lancet aldizkarian argitaratutako metaanalisiaren arabera (18), erradioterapiak gutxi gorabehera erdira murrizten ditu bularreko minbiziaren errekurrentzia tasak kirurgia bular kontserbatzailearekin tratatuak izan diren pazienteetan. Bular minbiziaren ondoriozko heriotzen murrizketa bat ere hauteman da (1, 18). Ikusienez, tumorektomiari erradioterapia gehitzeari esker mastektomiarekin bezain emaitza onak lortzen dira minbiziaren kontrolari eta biziraupenari dagokionean; are gehiago, tumorektomia eta erradioterapia konbinatzea mastektomia baino aukera hobea izan daiteke (20).

Esan bezala, kirurgia bular kontserbatzailearen ondoren kasu gehienetan bular osoa irradiatu ohi da (WBRT), hala ere, salbuespenak daude WBRT jasotzerako orduan; minbiziaren estadio goiztiarretan kirurgia bular kontserbatzailea egin zaien paziente hautatuetan bular osoa irradiatu beharrean bularraren irradiazio partziala burutu daiteke, Accelerated partial breast irradiation (APBI) deritzona. Honen bidez, irradiazioa askoz zuzenago hel daiteke itu eremura eta azaleko eta torax hormako dosi maximoak murriztu daitezke (19), horrela erradioterapia dosiak handiagoak izatea eta tratamenduaren iraupena murriztea baimentzen du (1). Dena den, aurretik aipatu bezala, kirurgia bular kontserbatzailearen ostean kasu gehienetan kanpo erradioterapia erabiltzen da, bular osoa irradiatuz.

Bular osoko erradioterapiaren bidez tumorearen kontrola lortu arren zenbait arrisku eta toxizitatekin ere lotu beharra dago, izan ere, erradioterapiaz trataturiko eremuan

(esaterako, larruazala, muskulua eta barne-organoak) toxizitate akutua zein epe luzeko konplikazioak (kardiotoxizitatea, birika kaltea edota bigarren lesio gaiztoak) ager daitezke; azken hauen agerpena tratamendua bukatu eta urte askotara eman daitekeelarik (1). Hala ere, denboran zehar erradioterapia tekniken hobekuntzak epe luzeko toxikotasunak murriztu ditu (1).

Historikoki, emakume gehienek WBRT dosi konbentzionalak jaso izan dituzte, hau da, egunean 1.8-2 Gy-ko frakzioak 4.5-5 astetan zehar, 45-50 Gy dosi totala jasoz (1, 21). Honi frakzionamendu klasikoa deritzo gaur egun.

Onkologia erradioterapikoaren eremuan azken urteetan egindako aurrerapen teknikoek berebiziko garrantzia izan dute bular minbiziaren tratamenduan, izan ere, erabilitako baliabide desberdinen hobekuntzei esker (irudi teknikak, erradioterapia gailuak, inmovilizadoreak...), irradiazioa itu eremuetara askoz zehaztasun handiagoz igortzea lortu da. Honen adibide da planifikazioari dagokionean 3 dimentsiotatik IMRT eta VMAT-era pasatzea, dosiaren konformazio zehatzagoa lortuz eta dosiaren homogeneotasuna mantentzea erraztuz (22). Horrez gain, tratamendua jaso baino lehen irudien egiaztapena burutzen da Cone-Beam deritzon eskanerraren bidez, gaixoaren eta bularraren posizionamendua zehatza dela jakiteko (23). Era berean, inmovilizadoreak ere asko hobetu dira urteak aurrera joan ahala (22.23). Hobekuntza hauen guztien helburua, esan bezala, irradiazioa itu eremura ahalik eta zehaztasun handienaz igortzea da. Gauzak horrela, irradiazio ionizatailearen dosi handiagoa eman daiteke tumorearen eremuan, inguruan dauden ehun osasuntsuetan kalterik eragin gabe, hau da, toxikotasuna areagotu gabe. Zehaztasunaren areagotzea dela eta, erradioterapia eskema berriak proposatu dira, erradioterapia hipofrakzionatua kasu.

Frakzionamendua dosien arteko banaketa bezala azal daiteke; hipofrakzionamendua irradiazio dosi totala eta frakzio kopurua murriztean eta frakzio horietako bakoitzean dosi handiagoa igortzean oinarritzen da, hau da, erradioterapia sesio kopurua murriztu eta bakoitzean dosi handiagoa ematean. Honela, itu eremura, hau da, tumorearen gunera, irradiazio dosi handigoa heltzen da frakzio bakoitzean baina baliabideen hobekuntzak dakarren zehaztasunari esker, inguruko zelula osasuntsuek jasotako irradiazio maila txikiagoa izango da. Hipofrakzionamendu eskema, beraz, tumorearen kontrol berdinarekin eta toxizitate txikiagoarekin lotu da (1).

Idea honi jarraiki, azken 30 urteetan bularreko erradioterapiaren frakzionamendua sistematikoki ikertua eta eztabaidatua izan da (24) eta gero eta eskema hipofrakzionatuagoak erabiltzeko joera nagusitu da. Hasierako frakzionamendu klasikotik abiatuz hipofrakzionamendu estandarrera igaro zen erradioterapia adjuvantearen eskema 2008. urtean START A eta START B ikerketak argitaratzearekin batera. START A ikerketan (25,26) hipofrakzionamendua frakzionamendu klasikoaren bezain eraginkorra eta segurua dela ondorioztatu zen, 5 astez, 50 Gy 2 Gy-ko 25 frakziotan jaso zituzten emakumeak, 41,6 Gy 3.2 Gy-ko 13 frakziotan jaso zituztenak eta 39 Gy 3 Gy-ko 13 frakziotan jaso zituztenak aztertuz; gainera, 39 Gy jaso zituztenen taldean ehun osasuntsuaren kalteak ez ziren hain ohikoak izan. START B ikerketari dagokionean (26,27), 5 astez 50 Gy 2 Gy-ko 25 frakziotan jaso zituzten emakumeak eta 3 astez 40 Gy 2.67 Gy-ko 15 frakziotan jaso zituztenak aztertu ziren, kasu honetan ere hipofrakzionamenduaren emaitzak tumorearen kontrolean eta efektu kaltegarrietan frakzionamendu klasikoan bezain onak zirela ikusiz; kasu honetan ere 40 Gy jaso zituztenen ehun osasuntsuaren kalte gutxiago izan zituzten. Gauzak horrela, erradioterapia hipofrakzionatuarekin tratatutako pazienteen epe luzeko jarraipenak baieztatzen du behar bezala dosifikatutako erradioterapia hipofrakzionatua segurua eta eraginkorra dela bularreko minbizi goiztiarra duten pazienteentzat (26). Hori dela eta, 2009. urteaz geroztik Erresuma Batuan eta ondoren nazioartean, bularreko minbizi goiztiar inbaditzaileko erradioterapia osagarria behar duten emakumeen arreta estandar gisa 3 astez 15 frakziotan 40 Gy erabiltzea onartu zen (21, 25). 2013. urtean START ikerketen 10 urteko jarraipenaren emaitzek eskema honen erabilera indartu zuten (26).

2020. urtean, beste aurrerapauso handi bat egin zen onkologia erradioterapikoaren esparruan Erresuma Batuan FAST-Forward ikerketa argitaratu zenean (21). Ikerketa hau zentro anitzeko, 3 taldetako eta itsurik gabeko 3. faseko entsegu kliniko aleatorizatua da. Entsegu honetan, are terapia hipofrakzionatuagoa aztertu zen bularreko minbizi goiztiarraren kirurgia primarioaren ondoren bular osoko erradioterapia adjuvante gisa: 27 Gy 5 frakziotan aste betez eta 26 Gy 5 frakziotan aste betez. Helburua hipofrakzionamendu eskema berri hauek Erresuma Batuan azken urteetan indarrean zegoen hipofrakzionamendu eskema estandarrarekin (40 Gy

15 frakziotan, 3 astez) alderatu eta minbiziaren tokiko kontrolari eta segurtasunari dagokionean emaitzak txarragoak ez direla egiaztatzea zen. Ikerketa honetako parte-hartzaileak 18 urtetik gorako pazienteak izan ziren, bularreko minbizi inbaditzailedunak (pT1-3, pN0-1, M0) eta kirurgia bidez (kirurgia bular kontserbatzailea edo mastektomia) tumore primarioaren erauzketa mikroskopiko osoa lortu zutenak.

FAST-Forward ikerketaren emaitzak oso itxaropentsuak izan ziren, 26 Gy-ko aste beteko eskema gutxienez 3 asteko erregimen estandarra bezain eraginkorra eta segurua dela ondorioztatu baitzen.

Are gehiago, 2021. urtean A.M. Brunt et al. -ek argiratutako artikuluan (24), Erresuma Batuko adostasun bileran hartutako erabakietan oinarrituz (28), ondorioztatu zen bularreko erradioterapiarako 5.2 Gy-ko 5 frakziotan 26 Gy ematea tumorearen kontrolerako eskema eraginkorra dela eta aurretik erabilitako eskema estandarra bezain ondo toleratzen dela toxikotasunari dagokionean.

Bada, eskema hau estadio goiztiarreko bularreko minbizian erabilgarriak dela frogatu da. Hala ere, ikerketa gehiago behar dira eraginkortasuna eta toxizitatea sakonago aztertzeko tumore aurreratuagoen kasuan (1).

2. IKERKETAREN HELBURUAK ETA HIPOTESIAK

Esan bezala, bularreko minbizi goiztiarra duten eta kirurgia bular kontserbatzailez tratatuak izan diren pazienteetan erradioterapia adjubantea erabili beharra dago, tokiko berragerpen arriskua murrizteko eta bular minbiziarekin espezifikoki loturiko biziraupena zein biziraupen orokorra hobetzeko helburuz. Kasu hauetan, kanpo erradioterapia bidez bular ehun osoa irradiatzea aukera egokia dela ikusi da. Bular osoaren erradioterapia edo WBRT deritzona erabiltzerakoan, dosi eta frakzio desberdinak ikertu dira urtez urte, frakzionamendu eskema gai eztabaidatua izanik azken urte hauetan.

Hasieran, frakzionamendu klasikoa erabiltzen hasi baziren ere (1.8-2 Gy-ko frakzioak 4.5-5 astetan zehar, 45-50 Gy-ko dosi totalarekin), denborak aurrera egin ahala, teknologiaren garapenak erradioterapiaren zehaztasunaren areagotzea ekarri zuen. Honek, frakzioak murrizteko joera gailentzea eragin du. Beste hitz batzuetan,

erradioterapia zehatzagoa izateak frakzio bakoitzean igorritako dosia handiagoa izatea baimentzen du inguruko ehun osasuntsura erradiazio kaltegarriaren dosi handiegirik iritsi gabe eta horrela, frakzio kopurua murriztu daiteke. Honi hipofrakzionamendua deritzo. Ildo hau jarraituz, hainbat ikerketa egin dira hipofrakzionamendu eskema desberdinak aurretik indarrean zeuden eskema zaharragoekin alderatuz eta eraginkortasun eta toxikotasunaren arloan terapia berriak zaharrak bezain onak direla frogatuz. Ikerketa hauei esker, terapia estandarrak aldatuz joan dira.

Gauzak horrela, frakzionamendu klasikoa alde batera utzi eta bularreko minbizi goiztiar inbaditzaileko erradioterapia osagarria behar duten emakumeen arreta estandar gisa hipofrakzionamendu estandarra (3 astez 40 Gy 15 frakziotan) onartu zen START A (25) eta START B (27) ikerketak oinarri hartuta. Gaur egun, FAST-Forward (21) ikerketatik abiatuta, are hipofrakzionamendu handiagoko eskemak indarra hartzen ari dira (27 Gy 5 frakziotan aste betez eta 26 Gy 5 frakziotan aste betez). Beraz, hasiera batean 5 astekoa zen tratamendua 3 astera eta azken ikerketan aste batera murriztu da urteak eta teknologiaren garapenak aurrera egitearekin batera.

Gero eta terapia hipofrakzionatuagoa erabiltzeak abantaila ugari ditu: pazientearentzat erosoagoa da (24), izan ere, ospitalerako bidaiak kopurua murrizten du egun gutxiagotan jaso beharko duelako tratamendua eta era berean, erradioterapia zerbitzuentzat zama gutxiagotzen du (24), itxaron zerrendak nabarmen laburtuz. Gainera, tratamenduaren kostu ekonomikoa ere txikiagoa da.

Hau guztia dela eta, lan honetan Basurtuko Unibertsitate Ospitalean 2020-2021. urteetan zehar kirurgia bular kontserbatzailearen ostean FAST-Forward ikerketan proposatutako erradioterapia hipofrakzionatuaren eskema berriarekin tratatuak izan diren estadio goiztiarreko bularreko minbizi kasuak aztertuko dira: 20 kasu.

Lan honen helburu nagusiak ondorengoak dira:

- Basurtuko Unibertsitate Ospitalean kirurgia bular kontserbatzailea egin zaien estadio goiztiarreko bular minbizidun pazienteetan erradioterapia hipofrakzionamendu eskema berriaren aurreko erantzuna aztertzea gaixotasunaren kontrolari dagokionean. Erantzun hauek erradioterapia

eskema berri hau erabili duen FAST-Forward ikerketako datuekin konparatuko dira. Beraz, hipotesia ondorengo da:

- Basurtun erradioterapia hipofrakzionatuaren eskema berriarekin lortutako bularreko minbiziaren kontrola FAST-Forward ikerketan terapia berdina erabiliz lortutako kontrolaren berdina edo antzekoa da.
- Erradioterapia hipofrakzionatu berriarekin tratatutako bularreko minbizidun pazienteen larruazaleko toxizitate profil akutua aztertzen da lan honetan. Jarraian adierazitako hipotesia baieztatzea du helburu lan honek:
 - Basurtun bular osoko erradioterapia hipofrakzionatuaren eskema berria erabiliz antzemandako larruazaleko toxizitate akutua FAST-Forward ikerketan terapia berdina erabiliz antzemandakoaren berdina edo antzekoa da.

3. MATERIAL ETA METODOAK

Basurtuko Unibertsitate Ospitalean burututako ikerketa hau izaera deskriptibodun behaketazko ikerketa erretrospektiboa da eta FAST-Forward ikerketan, hots, Erresuma Batuko 97 ospitaletan burututako III. faseko entsegu kliniko aleatorizatuan, erabilitako metodologian oinarritu da (21, 29).

3.1. DATUEN BILKETA

2020. urteko maiatzetik 2021. urteko apirilera bitartean Basurtuko Unibertsitate Ospitalean kiurugia bular kontserbatzailearen ondoren erradioterapia hipofrakzionatuaren eskema berria erabiliz tratatu diren estadio goiztiarreko bularreko minbizien kasuak aztertu dira.

Ikerketako parte-hartzaileen datuak lortzeko Osabide Global programa erabili da eta ondorengo datuak atera dira bertatik: pazientearen sexua, pazientearen adina, tumore primarioaren kokapena, tumorearen mota histologikoa, tumorearen profil molekularra, tumorearen gradua, TNM sailkapena, larruazaleko toxizitate akutuen gradua eta errezidibak (tratamenduaren aurreko erantzuna). Datu bilketa 2021. urteko abenduan burutu da.

Larruazaleko toxizitate akutuarien gradua ezartzeko **4. Taulan** adierazten den RTOG-en (Radiation Therapy Oncology Group) (30) eskala erabili da. Eskala honen bidez, erradioterapia osteko larruazalaren egoera 5 gradu desberdinetan sailkatu da, afektazioaren intentsitatearen arabera; egoera basalarekiko aldaketarik ez egotetik (0. gradua) ultzerazio edota nekrosiaren agerpeneraino (4. gradua).

4. Taula. Larruazaleko toxizitate akutua ebaluatzeko RTOG eskala (30).

Graduak	0	1	2	3	4
Ezaugarriak	Aldaketarik gabe	- Eritema - Depilazioa - Deskamazio lehorra	- Eritema disdiratsua - Deskamazio heze partxeatua - Edema moderatua	- Deskamazio heze konfluenta - Edema garrantzitsua	- Ultzerazioa - Hemorragia - Nekrosia

3.2. PAZIENTEEN AUKERAKETA

Ikerketa honetan hautatutako pazienteak estadio goiztiarreko bularreko minbizidun (pT1-T3, pN0, M0) emakumeak dira, 60 urtetik gorakoak eta kirurgia bular kontserbatzailearen bidez tumore primarioaren erazte mikroskopiko osoa jasan ondoren bular osoko erradioterapia jasoko dutenak. Ikerketatik at geratu dira mastektomia egin zaien pazienteak. Paziente guztiek besapeko gongoil zentinelaren biopsia selektiboaren teknika jasan dute estadifikazioa egin ahal izateko eta negatiboa izan da kasu guztietan, izan ere, esan bezala, besapeko gongoilak positiboak izatekotan ez da hipofrakzionamendu eskema berri hau erabili. Erradioterapia nodala ikerketa nagusitik kanpo geratu da. Aldibereko terapia endokrinoa edo trastuzumab edo biak baimenduta daude, ez, ordea, aldibereko kimioterapia.

Estadioa zehazteko *American Joint Committee on Cancer*-aren TNM estadifikazio sistema erabili da: TNM klinikoa mamografian, RMN-n, ekografian edo toraxeko erradiografian oinarritzen da, lokalki aurreratuetan OTA egin delarik; TNM patologikoa anatomia patologikoaren emaitzen araberkoa da, gongoil zentinelaren biopsia selektiboa kasu.

3.3. ERRADIOTERAPIA TEKNIKA

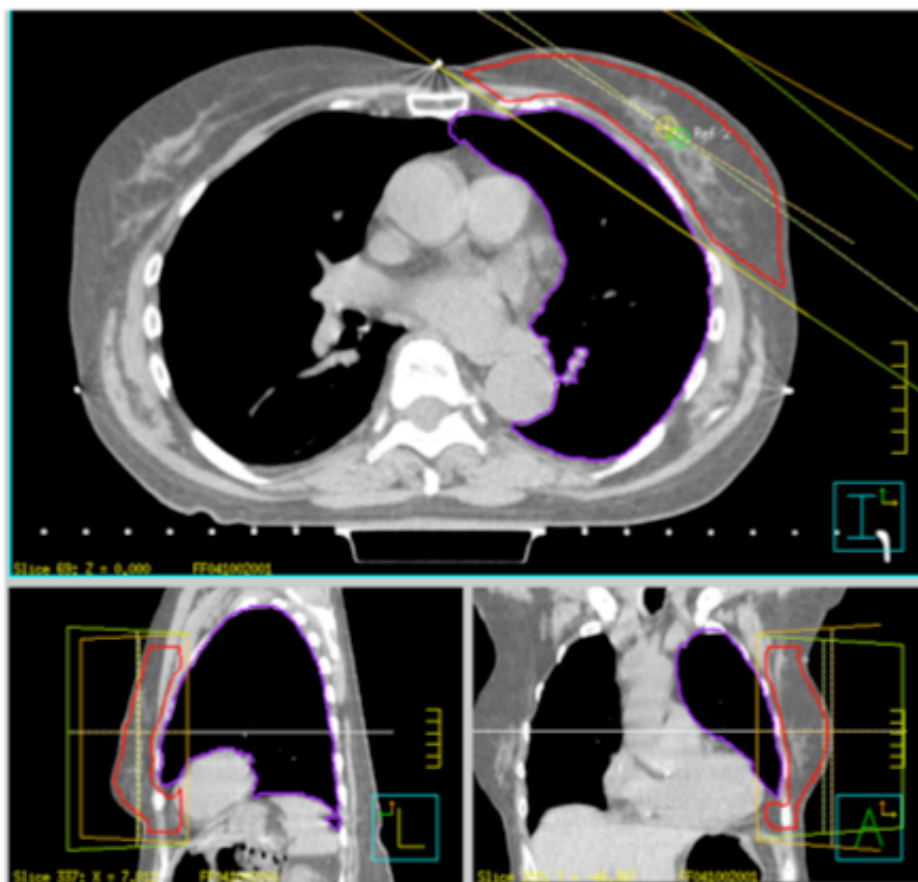
Esan bezala, ikerketa honetako parte hartzaile guztiei kirurgia bular kontserbatzailea egin zaie eta ondoren, bular osoko kanpo erradioterapia jaso dute. Ikerketa honetako pazienteek guztira 26 Gy jaso dituzte, 5 frakziotan banatuta aste betean zehar, hau da, 5 eguneko iraupena izan du erradioterapia tratamenduak.

Paziente guztiei bular osoa eta arrisku-organoak estaltzen dituen 3 dimentsiotako OTA egin zaie 5 mm arteko xerra bereizpenarekin eta honen bidez irradiatutako itu bolumenak zehaztu dira (**1. Irudia**):

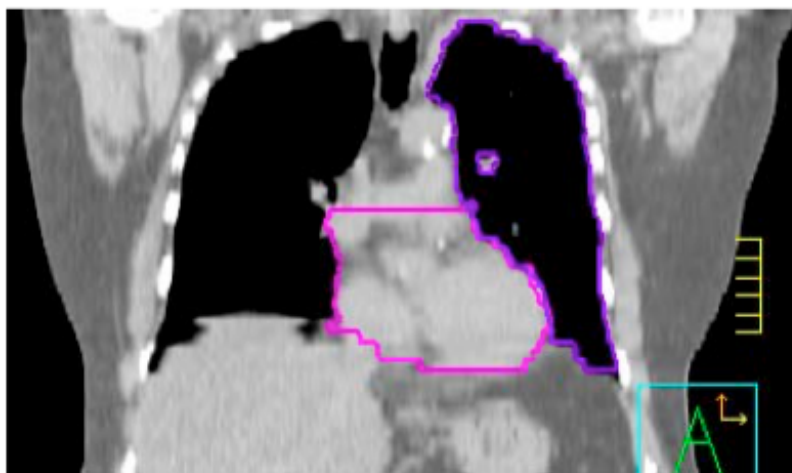
- CTV (*Clinical Target Volume*): Gaixotasun mikroskopikoa izan dezaketen eremuak definitzen ditu. Gure kasuan bular osoko ehun bigunek osatzen dute, 5 mm larruazalaren gainazalaren azpitik hasi eta faszia sakoneraino, muskulua eta azpiko kutxa torazikoa kanpoan utziz.
- PTV (*Planning Target Volume*): CTV-aren inguruan segurtasun tarte bat uzteko erabiltzen da. Kasu honetan, CTV + 10 mm marjina hartzen du.

Nahitaezkoa da birika ipsilateralaren eta bihotzaren bolumena delimitatu edo mugatzea dosi-bolumen histogramaren ebaluaziorako, hau da, erradiazioaren zein dosi heltzen zaion ezagutu ahal izateko; honi kontorneatzea deritzo (**2. Irudia**). Inguruko ehun osasuntsuan onartutako dosi maximoak ondorengoak izan dira, FAST-Forward ikerketan aipatu bezala:

- 8 Gy jasotzen dituen birika ipsilateralaren bolumena %15 baino gutxiago.
- 1.5 Gy jasotzen dituen bihotzaren bolumena %30 baino gutxiago.
- 7 Gy jasotzen dituen bihotzaren bolumena %5 baino gutxiago.



1. Irudia. Irradiatutako itu bolumenak OTA-n, plano axial, sagital eta koronalean (29).



2. Irudia. Arrisku organoen delineazioa: birika ipsilateral eta bihotza, plano koronalean (29).

Cone-Beam eskanerraren bidez frakzio bakoitzeko egiaztapen irudiak egin dira, neurtutako desplazamendu guztiak zuzendu ahal izateko eta pazientearen eta bularraren posizionamendu zehatza lortzeko.

3.4. PARTE HARTZAILEEN KONTROLA

Alde batetik, pazienteak erradioterapia tratamenduan zehar eta hau amaitu eta 4 astetara ebaluatu dituzte erizainak eta medikuak, larruzalaren toxizitate akutuaren balorazioa egiteko. Ebaluazioa egin den epean zehar aurkeztutako toxizitate gradu altuena hartu da kontutan datuak aztertzerako orduan. Gaixoak momenturen baten egoera txarragoan dagoela ikusiz gero kontsulta bereziak eskatu ahal izan ditu erizainarekin zein medikuarekin. Ez da epe luzeko toxizitatearen azterketarik burutu parte-hartzaileen jarraipenaren iraupen laburra dela eta.

Bestalde, bularreko minbiziaren kontrolerako, tratamendua bukatu ostean 6 hilabetero markadore tumoralen azterketa egin zaie odol-analitika bidez eta urtean behin mamografiak baliatu gara. Honen bidez, bularreko minbiziaren berragerpenik dagoen aztertu da.

4. EMAITZAK

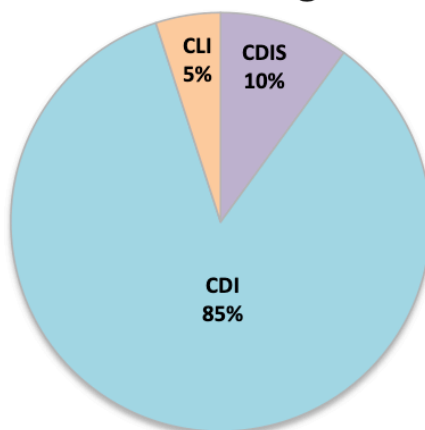
2020ko maiatzetik 2021eko apirilera bitarte, estadio goiztiarreko bularreko minbizia duten eta kirurgia bular kontserbatzailez tratatuak izan diren 20 paziente erradioterapia hipofrakzionamendu eskema berriarekin tratatuak izan dira Basurtuko Unibertsitate Ospitalean. Pazienteen eta tumoreen ezaugarriak **5. taulan** adierazitakoak dira.

Parte-hartzaile guztiak, %100, emakumezkoak izan dira eta hauen batz besteko adina 71.55 urtekoa izan da (tartea 63-84). Tumore primarioaren kokapenari dagokionez, kasuen %45-ean ezkerreko bularrean kokatu da eta gainerako %55-ean, aldiz, eskuinekoan. Mota histologikoa aztertuz (**3. irudia**), ikertutako minbizien %10 tumore ez inbaditzaileak izan dira, in situ kartzinoma duktalak (CDIS), alegia. Beste %90-a tumore inbaditzaileei dagokie; hauen barnean gehiengo kartzinoma duktal inbaditzailea izan da, kasuen %85, eta kartzinoma lobulillar inbaditzailea kasuen %5 baino ez da izan.

Aztertutako kasuen artean, profil molekular desberdinak ageri dira: Luminal A, Luminal B, HER2/neu eta triple negatiboa, kasuen %50, %25, %10 eta %5 hurrenez hurren. Kasuen %10, in situ kartzinoma izanik ez da profil molekularren arabera sailkatua izan (**4. Irudia**). Hartzaille hormonal positidun azpimotek (Luminal A eta Luminal B) hormoterapia eta HER2 positibodun kasuek (HER2/neu azpimota) trastuzumab bidezko tratamendua jaso dute erradioterapia tratamenduarekin batera.

Minbizien %25 1. graduko tumoreak izan dira eta %75 2. gradukoak. Horrez gain, TNM estadioari dagokionean, T1-3, N0 eta M0 minbiziak aztertu dira, in situ kartzinomak ere barne hartuz, hau da, estadio goiztiarretan detektatu diren minbiziak izan dira ikerteta honetan aztertutakoak. Kasuen %10 Tis motakoak izan dira eta beraz 0 estadioan aurkitzen dira. Gehiengoa (%75) IA estadioakoak dira. IIA (%10) eta IIB (%5) estadioetako minbiziak ere badaude gure laginean.

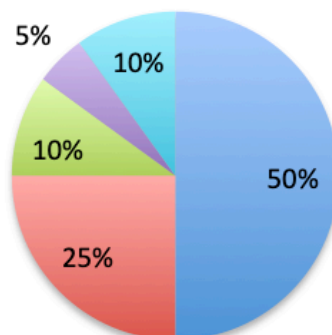
Mota histologikoa



3. Irudia. Basurtuko Unibertsitate Ospitalean egindako ikerketako parte-hartzaileen bularreko minbiziaren sailkapena mota histologikoaren arabera.

Profil molekularra

■ Luminal A ■ Luminal B ■ HER 2 ■ Triple - ■ In situ



4. Irudia. Basurtuko Unibertsitate Ospitalean egindako ikerketako parte-hartzaileen bularreko minbiziaren sailkapena profil molekularren arabera.

5. Taula. Basurtoko Unibertsitate Ospitalean burututako ikerketako pazienteen eta hauen bularreko minbiziaren ezaugarri orokorrak.

EZAUGARRIAK	BALIOAK
<u>Paziente kopurua, <i>n</i></u>	20
<u>Sexua</u>	
Gizonak	0 (%0)
Emakumeak	20 (%100)
<u>Adinaren batz bestekoa urteetan</u>	71.55 (63-84)
<u>Tumore primarioaren kokapena</u>	
Ezkerreko bularra	9 (%45)
Eskuineko bularra	11 (%55)
<u>Mota histologikoa</u>	
Ez-inbaditzaileak:	2 (%10)
• CDIS (kartzinoma duktal in situ)	2 (%10)
Inbaditzaileak:	18 (%90)

<ul style="list-style-type: none"> • CDI (kartzinoma duktal infiltratzailea) • CLI (kartzinoma lobulillar infiltratzailea) Bestelakoak:	17 (%85) 1 (%5) 0 (%0)
<u>Profil molekularra</u> Luminal A Luminal B HER2/neu Triple negatiboa In situ	10 (%50) 5 (%25) 2 (%10) 1 (%5) 2 (%10)
<u>Tumorearen gradua</u> 1 2	5 (%25) 15 (%75)
<u>T parametroa</u> Tis T1 <ul style="list-style-type: none"> • T1mi • T1a • T1b • T1c T2 T3 T4	2 (%10) 15 (%75) 0 (%0) 1 (%5) 4 (%20) 10 (%50) 2 (%10) 1 (%5) 0 (%0)
<u>N parametroa</u> N0 N1 N2 N3	20 (%100) 0 (%0) 0 (%0) 0 (%0)
<u>M parametroa</u> M0 M1	20 (%100) 0 (%0)

<u>Estadioa</u>	
0 (in situ)	2 (%10)
IA	15 (%75)
IB	0 (%0)
IIA	2 (%10)
IIB	1 (%5)
IIIA	0 (%0)
IIIB	0 (%0)
IIIC	0 (%0)
IV	0 (%0)

4.1. BULARREKO MINBIZIAREN KONTROLA

Errezidiba kontsideratzen da kartzinoma inbaditzailearen edo in situ kartzinoma duktalaren berragerpena alde bereko bular parenkimaren edo larruazalaren gainazalaren edozein kokapenetan, berragerpen lokala zein tumore primario berria kontsideratua izan.

Tratamendua bukatu eta datu bilketa egin den arte (2021. urteko abendua) kasu batean ere ez da erredizibarik aurkitu egindako kontroletan, hau da, aztertutako pazienteen %100-ak bularreko minbizirik gabe jarraitzen du tratamendu osteko hilabeteetan. Aztertutako pazienteen datuetan oinarrituz, tratamendua bukatu osteko kontrol luzeena egin zaion pazienteak 17 hilabetez jarraitua izan da, errezidibarik aurkeztu gabe. Beste pazienteen artean gehienek 10 hilabetetik gorako jarraipena izan dute eta kasu hauetan ere ez da inolako erredizibarik antzeman.

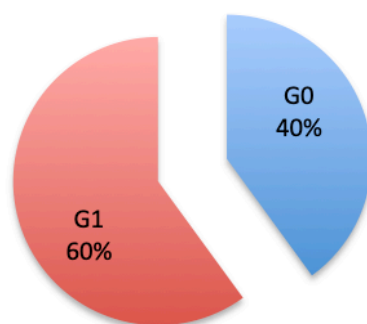
Gure parte-hartzaileen artean ez da heriotzarik izan, hots, %0.

4.2. TOXIZITATEA

Jarraipena burutu zaien 20 pazienteetatik 12k (%60) larruazaleko toxizitate akutua aurkeztu dute erradioterapia tratamenduak iraun bitartean edo hau bukatu eta hurrengo 4 asteetan. Esan bezala, epe horretan pairatutako RTOG gradu okerrena aztertu da. Larruazaleko toxizitate akutua jasan duten paziente guztiek G1 graduko toxizitatea pairatu dute. Ez da G2, G3 eta G4 mailako toxizitaterik antzeman.

Gainerako 8 pazienteek (%40) ez dute inolako azaleko toxizitate akaturik jasan, hau da, G0 mailan sailkatzen dira. (**5. Irudia**).

Larruazaleko toxizitate akutua



5. Irudia. Basurtuko Unibertsitate Ospitalean erradioterapia hipofrakzionatu berriarekin hautemandako larruazaleko toxizitate akutuaren graduak, RTOG eskalaren arabera.

5. EZTABAIDA

Azaldu bezala, bularreko minbizi goiztiar inbaditzailedun pazienteetan kirurgia bular kontserbatzailearen ostean erradioterapia adubantea jasotzea beharrezkoa dela onartzen da, tokiko berragerpen arriskua murriztu eta bular minbiziarekin espezifikoki loturiko biziraupena zein biziraupen orokorra hobetzeko. Horretarako, gaur egun erradioterapia tratamendu estandar gisa onartzen den frakzionamendu eskema hipofrakzionamendu estandarra da (3 astez 40 Gy 15 frakziotan); hala ere, hipofrakzionamendu handiagoko (26 Gy 5 frakziotan aste betez) bularreko erradioterapiari buruz argitaratu berri diren azken ikerketek erregimen seguru, eraginkor eta errazagoak deskribatzen dituzte, seguruenik, arreta-estandar berri bihurtuko direnak. Lan hau azken hipofrakzionamendu eskema berri honen ikerketan oinarritzen da, zeinak aldaketa garrantzitsua suposatzen duen estadio goiztiarreko bularreko minbiziaren tratamenduan.

Helburu eta hipotesien atalean aipatutako hipotesiak aztertuko dira jarraian:

“Basurtun erradioterapia hipofrakzionatuaren eskema berriarekin lortutako bularreko minbiziaren kontrola FAST-Forward ikerketan terapia berdina erabiliz lortutako kontrolaren berdina edo antzekoa da”.

Basurtun egindako ikerketaren emaitzak hipofrakzionamendu eskema berdina erabili duen FAST-Forward ikerketaren emaitzekin alderatuko dira.

FAST-Forward ikerketan (21), batazbeste 71,5 hilabeteko jarraipena egin ostean alde bereko bularreko minbiziaren berragerpena 1368 pazientetatik 21ean aurkitu da, hau da, %1.5.

Basurtuko emaitzetan, ostera, tratamendua jaso denetik datuak bildu diren arte (batazbeste 11 hilabeteko jarraipena eginez; gehienez 17 hilabetetara) bularreko minbiziaren kontrola %100 dela ikusi da, hau da, ez da errezidibarik aurkitu; bularreko minbiziaren berragerpena %0.

Heriotza datuak aztertuz, FAST-Forward ikerketan aztertutako pazienteen artean 90 heriotza izan dira (%6.6), hauetatik 53 (%3.9) bularreko minbiziagatik izan direlarik (21). Basurtuko Unibertsitate ospitalean egin dugun ikerketan, aldiz, parte-hartzaile guztiak bizirik daude, ez da heriotzarik izan.

6. Taula. Basurtuko Unibertsitate Ospitaleko ikerketan eta FAST-Forward ikerketan, alde bereko bularreko minbiziaren berragerpenak eta bularreko minbiziagatiko heriotzak.

	Basurtuko Unibertsitate Ospitalea	FAST-Forward ikerketa (21)
Jarraipenaren iraupena	Batazbeste 11 hilabete (tartea 5-17)	Batazbeste 71,5 hilabete
Alde bereko bularreko minbiziaren berragerpenak (portzentaia)	%0	%1.5
Bularreko minbiziagatiko heriotzak	%0	%3.9

Alabaina, ikerketa honetako jarraipen denbora laburra denez, jarraipen luzeagoa beharrezkoa da eta ikerketak jarraitu egin beharko luke emaitza fidagarriagoak eta guztiz konparagarriak lortzeko; gutxienez 5 urteko jarraipena egin beharko litzateke gure ikerketaren emaitzak FAST-Forward ikerketan lortutako emaitzen berdina diren ziurtasunez aztertu ahal izateko. Dena den, gure ikerketaren datuetan oinarrituz, badirudi gure emaitzak onak direla eta Basurtun bide onetik goazela estadio goiztiarreko bularreko minbiziaren tratamendurako erradioterapia adjubante bezala eskema hipofrakzionatu berriaren erabileran.

“Basurtun bular osoko erradioterapia hipofrakzionatuaren eskema berria erabiliz antzemandako larruazaleko toxizitate akutua FAST-Forward ikerketan terapia berdina erabiliz antzemandakoaren berdina edo antzekoa da”.

Basurtun burutako ikerketako larruazaleko toxizitate akutuen datuak erradioterapia hipofrakzionatuaren eskema berdina erabili duen FAST-Forward ikerketaren datuekin alderatuko dira.

Basurtuko emaitzak aztertuz, parte hartzaileen %60-ak (12 pazienteek) 1. graduko larruazaleko toxizitate akutua pairatu du tratamenduak iraun duen bitartean edo hau amaitu osteko 4 asteetan zehar edozein momentutan; gainerako %40-ak ez du inolako larruazaleko toxizitate akuturik aurkeztu epe horretan zehar. FAST-Forward entseguaren larruazaleko toxizitate akutuen datuak aztertzen dituen artikulua arabera (31), Basurtuko ikerketan aztertutako epe berean, RTOG eskalaren bitartez ebaluatutako 52 pazientetatik 3-k (%6) ez dute larruazaleko toxizitate akuturik pairatu; 32 pazienteek (%62), aldiz, 1. graduko toxizitatea pairatu dute. Gainerako pazienteen kasuan, 2. graduko eta 3. graduko toxizitatea pairatu dute, 14 pazienteek (%27) eta 3 pazienteek (%6), hurrenez hurren.

7. Taula. Basurtuko Unibertsitate Ospitaleko ikerketan eta FAST-Forward ikerketan, larruzaleko toxizitate akutuaren datuak RTOG eskalako graduen arabera.

Larruzaleko toxizitate akutuaren graduak (RTOG eskala)	Basurtuko Unibertsitate Ospitalea	FAST-Forward ikerketa (31)
0. gradua/Toxikotasunik ez	8 (%40)	3 (%6)
1. gradua	12 (%60)	32 (%62)
2. gradua	0	14 (%27)
3. gradua	0	3 (%6)
4. gradua	0	0

Basurtun eginiko gure ikerketako jarraipen denbora laburra dela eta, ezin izan da epe luzeko toxizitatearen azterketarik egin. Horregatik, toxizitate kronikoa ikertzeko beste ikerketa bat egin beharko litzateke, pazienteei jarraipen luzeagoa egingo diena, gutxienez 5 urtez, eta epe luzera erradioterapiak ehun osasuntsuengan duen efektua aztertuko lukeena.

Honenbestez, esan dezakegu bi ikerketetako datuak antzekoak direla eta larruzaleko toxizitate akutuari dagokionean emaitzak onak direla, ez baita toxizitate garrantzitsurik deskribatu: toxizitate kasuan arinak izan dira. Azpimarragarria da, halaber, gure Basurtuko ikerketako datuak FAST-Forward ikerketarenak baino are hobeak izan direla larruzaleko toxizitate akutuaren azterketan, ez baita gradu altuko toxizitaterik hauteman eta honek oraindik gehiago indartzen du hipofrakzionamendu berriaren aldeko ideia.

Hortaz, Basurtuko Unibertsitate Ospitalean erradioterapia hipofrakzionatuaren eskema berria modu egokian ezarri dela esan dezakegu bularreko minbizi goiztiarraren tratamenduan, oso emaitza onak lortu baitira bai eraginkortasunean bai segurtasunean.

Eztabaidarekin jarraituz, aipatzekoa da 2021. urtean FAST-Forward ikerketaren emaitzak oinarri hartuz Erresuma Batuko adostasun bileran onartutakoa (24, 28): bularreko erradioterapiarako 5.2 Gy-ko 5 frakziotan 26 Gy ematea tumorearen kontrolerako eskema eraginkorra dela eta toxikotasunari dagokionean aurretik erabilitako eskema estandarra bezain ondo toleratzen dela ondorioztatu zen, WBRT-ren, bularraren irradiazio partzialaren eta bular-paretaren erradioterapiaren indikazio guztietarako arreta estandar gisa hartzea gomendatu zelarik.

Hala ere, zenbait adituk zuhurtzia iradokitzen dute hipofrakzionamendu eskema berri hau ezartzerako orduan, izan ere, emaitza onei esker arrisku txikiko pazienteentzat praktikak aldatzen ari badira ere epe luzeagoko gaixotasunaren emaitzak eta klinikoki definitutako azpitaldeen analisiak beharrezkotzat jotzen dituzte. Beste hitz batzuetan, Basurtuko ikerketan edota FAST-Forward ikerketan aztertu ez diren ezaugarriak dauzkaten pazienteetan edota beste indikazio batzuetan eskema berriak duen eraginkortasuna eta segurtasuna ikertzeke daude oraindik eta beraz, ikerketa gehiagoren beharra azpimarratzekoa da.

Esaterako, aurretik aipatu bezala, gure Basurtuko ikerketan gongoilen afektazioa zeukaten pazienteak hipofrakzionamendu eskema berritik kanpo geratu dira, izan ere, FAST-Forward ikerketak paziente hauek ere barne hartu arren, gutxi izan ziren ezaugarri hau zeukaten parte-hartzaileak (%18.7) (21). Beraz, ikerketa gehiago behar dira gongoilen afektazioa dagoen kasuetan erradioterapia eskema honen eraginkortasuna eta segurtasuna aztertzeko.

Antzeko zerbait gertatzen da mastektomia osteko erradioterapiarekin ere; FAST-Forward ikerketako pazienteen %6.1 baino ez zen mastektomiaz tratatua izan (21), eta emaitzak itxaropentsuak badira ere ikerketa gehiago behar dira hipofrakzionamendu eskema hau mastektomiaren ondoren ziurtasunez indikatu ahal izateko. Kirurgia primarioan teknika onkoplastikoen erabilera (%3.1) edo errekonstrukzioa (%0.5) FAST-Forward ikerketako kasu gutxi batzuetan burutu da (21), baina kasu honetan ere ikerketek aurrera jarraitu behar dute.

Era berean, FAST-Forward ikerketan zein Basurtuko ikerketan bular osoaren erradioterapia (WBRT) aztertu da, baina gogora dezagun kasu jakin batzuetan bularraren irradiazio partzialaren (APBI) bidez trata daitezkeela gaixoak.

Honenbestez, hipofrakzionamendu berriaren erabilera irradiazio mota honetan aztertuko duten ikerketak ere beharko lirateke eta aurreikus daiteke etorkizunean APBI-ren erabilera gero eta zabalagoa izango dela. Hau, ordea, beste ikerketa batzuetan aztertzeke gaia da.

Hitz gutxitan, Basurtuko ikerketak ezaugarri jakin batzuk (>60 urte, kirurgia bular kontserbatzailea, T1-3, N0, M0 eta WBRT) dauzkaten gaixoak aztertu ditu eta Basurtun hipofrakzionamendu eskema berria paziente hauek tratatzeko erabiltzen hasi da, hala ere, badirudi etorkizunean beste ezaugarri batzuk dauzkaten pazienteetan ere erradioterapia eskema berdina erabiliko dela eta erradioterapia eskemek eta motek eboluzionatzen jarraituko dutela ikerketa berrien eskutik.

6. ONDORIOAK

Ikerketa honen bidez, Basurtuko Unibertsitate Ospitalean estadio goiztiarreko bularreko minbiziaren tratamendurako erradioterapia hipofrakzionatuaren eskema berria modu egokian ezarri dela eta FAST-Forward ikerketan azaldutako emaitza berdinak lortu direla ondorioztatu daiteke, bai minbiziaren tokiko kontrolari bai toxikotasunari dagokionean. Hala ere, azpimarratzekoa da ikerketako parte hartzaileen jarraipen luzeago baten beharra ondorio sendoak eta fidagarriagoak lortu ahal izateko.

FAST-Forward ikerketako datuak oinarri hartuz (21), ikerketa honetan aztertutako hipofrakzionamendu eskema berria (26 Gy, 5 egunez), eraginkortasunaren eta segurtasunaren arloan, azken urteetan eskema estandartzat hartu izan den hipofrakzionamendu eskema estandarra (40 Gy, 3 astez) baino txarragoa ez dela ondorioztatu daiteke (ez-gutxiagotasun azterketa). Gure ikerketako lagina txikiegia da emaitzak hipofrakzionamendu estandarrarenarekin konparatu ahal izateko, hala ere, gure emaitzak FAST-Forward ikerketarekin bat datozela onartzen dugu.

Tumorearen kontrol egokia lortzeaz gain, momentura arte erabiltzen zen erradioterapia hipofrakzionatuaren eskema are gehiago hipofrakzionatzeak abantailak dakartza hainbat eremutan. Erradioterapia eskema berri honen erabilerari esker pazienteek ospitalera egin beharreko bisita kopurua murrizten da tratamendua egun gutxiagoz jaso beharko duelako eta honek erosotasun handia suposatzen du

pazientearentzat. Era berean, bisita kopurua murriztearekin batera ospitaleetako erradioterapia zerbitzuen zama gutxiagotzen da, itxaron zerrendak laburtuz. Hori gutxi balitz, erradioterapia sesio gutxiago beharrezkoak direnez tratamenduaren gastu ekonomikoa ere murriztea lortzen da, azken hau osasun sistema publikoan garrantzia handiko faktorea izanik.

Hipofrakzionamendu eskema hau oso berria denez, eskema hau aztertzen duten ikerketa gutxi daude argitaratuta oraingoz. Alabaina, oso aurrerakuntza garrantzitsua suposatu dute azken 2 urteetan FAST-Forward ikerketa argitaratzeak eta bere emaitza itxaropentsuek. Hau bular minbiziaren erradioterapia bidezko tratamendu adjubantearen hipofrakzionamenduaren areagotzean lehen pausua izan da eta beste hainbat ikerketa martxan jartzeko bultzada suposatu du; ikerketa horien artean kokatzen da ikerketa hau ere. Dena den, esan bezala, hipofrakzionamendu eskema berri hau aztertzen duten ikerketa gehiagoren beharra azpimarratzekoa da, orain arte lortutako emaitzak uste bezain onak direla egiaztatu eta eskema honen erabilera beste ezaugarri batzuk dauzkaten pazienteetan aztertzeko helburuz.

Laburbilduz, Basurtuko Unibertsitate Ospitalean estadio goiztiarreko bularreko minbizi inbaditzailearen tratamenduan kirurgia bular kontserbatzailearen osteko erradioterapia osagarria behar duten emakumeetan, erradioterapia hipofrakzionatuaren eskema berria (26 Gy, 5.2 Gy-ko 5 frakzioetan) modu egokian ezarri dela eta FAST-Forward ikerketan azaldutako emaitza berdinak edo antzekoak lortu direla ondorioztatu daiteke; halaber, aipatutako ezaugarriak dituzten pazienteetan eskema berri hau erabiltzea gomendatzen da, eraginkortasunari eta segurtasunari dagokionean aurretik erabilitako hipofrakzionamendu estandarra bezain ona dela ikusi baita.

7. BIBLIOGRAFIA

- (1) Taghian A. Adjuvant radiation therapy for women with newly diagnosed, non-metastatic breast cancer. Hayes DF, Wazer DE, Vora SR, editors. UpToDate [Jasota 2021eko Irailean]. Eskuragarri: <https://www.uptodate.com/contents/adjuvant-radiation-therapy-for-women-with-newly-diagnosed-non-metastatic-breast-cancer>

- (2) Ekmektzoglou KA, Xanthos T, German V, Zografos GC. Breast cancer: from the earliest times through to the end of the 20th century. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2009;145(1):3-8. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19394749/>
- (3) Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2021 May;71(3):209–249. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33538338/>
- (4) SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras de cáncer en España 2022 [Jasota 2022ko Otsailean]. Eskuragarri: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf
- (5) Gucalp A, Traina TA, Eisner JR, Parker JS, Selitsky SR, Park BH, et al. Male breast cancer: a disease distinct from female breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2019 Jan;173(1):37–48. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30267249/>
- (6) Risk factors: Age [Internet]. National Cancer Institute. Cancer.gov. [Jasota 2022ko Otsailean]. Eskuragarri: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/age>
- (7) Coughlin SS. Epidemiology of breast cancer in women. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2019;1152:9–29. Eskuragarri: http://dx.doi.org/10.1007/978-3-030-20301-6_2
- (8) Bularreko Minbizia Goiz Detektatzeko Programa. Osakidetza.euskadi.eus. [Jasota 2022ko Otsailean]. Eskuragarri: <https://www.osakidetza.euskadi.eus/minbizia-gaixotasuna/-/programa-bularreko-minbizia/>

- (9) Bularreko Minbizia Goiz Detektatzeko Programa. Osakidetza.euskadi.eus. [Jasota 2022ko Otsailean]. Eskuragarri: https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/osk_osaesk_cancer_mama/eu_def/adjuntos/triptico_cancer_mama_2020_.pdf
- (10) McDonald ES, Clark AS, Tchou J, Zhang P, Freedman GM. Clinical diagnosis and management of breast cancer. J Nucl Med [Internet]. 2016;57(Supl. 1):9S-16S. Eskuragarri: https://jnm.snmjournals.org/content/57/Supplement_1/9S.long
- (11) Aibar L, Santalla A, López-Criado MS, González-Pérez I, Calderón MA, Gallo JL, et al. Clasificación radiológica y manejo de las lesiones mamarias. Clin Invest Ginecol Obstet [Internet]. 2011;38(4):141–149. Eskuragarri: <https://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-ginecologia-obstetricia-7-articulo-clasificacion-radiologica-manejo-lesiones-mamarias-S0210573X10001231>
- (12) Jafari SH, Saadatpour Z, Salmaninejad A, Momeni F, Mokhtari M, Nahand JS, et al. Breast cancer diagnosis: Imaging techniques and biochemical markers. J Cell Physiol [Internet]. 2018 Jul;233(7):5200–5213. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29219189/>
- (13) Álvarez Hernández C, Vich Pérez P, Brusint B, Cuadrado Rouco C, Díaz García N, Robles Díaz L. Actualización del cáncer de mama en Atención Primaria (III/V). Semergen [Internet]. 2014;40(8):460–472. Eskuragarri: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-articulo-actualizacion-del-cancer-mama-atencion-S1138359314001701>
- (14) Waks AG, Winer EP. Breast cancer treatment: A review. JAMA [Internet]. 2019;321(3):288–300. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30667505/>
- (15) Badve SS, Beitsch PD, Bose S, Byrd DR, Chen VW, Connolly JL, et al. Members of the breast expert panel [Internet]. Breastsurgeonsweb.com. [Jasota

2022ko Otsailean]. Eskuragarri: <http://www.breastsurgeonsweb.com/wp-content/uploads/downloads/2020/10/AJCC-Breast-Cancer-Staging-System.pdf>

(16) Taghian A, Merajver SD. Overview of the treatment of newly diagnosed, invasive, non-metastatic breast cancer. Hayes DF, Whitman GJ, Vora SR, editors. UpToDate [Jasota 2022eko Otsailean]. Eskuragarri: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-newly-diagnosed-invasive-non-metastatic-breast-cancer>

(17) Ayala de la Peña F, Andrés R, Garcia-Sáenz JA, Manso L, Margelí M, Dalmau E, et al. SEOM clinical guidelines in early stage breast cancer (2018). Clin Transl Oncol [Internet]. 2019;21(1):18–30. Eskuragarri: <http://dx.doi.org/10.1007/s12094-018-1973-6>

(18) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, et al. 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 [Internet]. 2011;378(9804):1707–1716. Eskuragarri: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673611616292>

(19) Castaneda SA, Strasser J. Updates in the treatment of breast cancer with radiotherapy. Surg Oncol Clin N Am [Internet]. 2017;26(3):371–82. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28576177/>

(20) Royce TJ, Gupta GP, Marks LB. Breast conservation therapy versus mastectomy for breast cancer. Lancet Oncol [Internet]. 2020;21(4):492–493. Eskuragarri: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(20\)30172-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(20)30172-8/fulltext)

(21) Murray Brunt A, Haviland JS, Wheatley DA, Sydenham MA, Alhasso A, Bloomfield DJ, et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3

weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10237):1613–1626. Eskuragarri:

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30932-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30932-6/fulltext)

(22) Ramos Aguerri A. Avances tecnológicos en los tratamientos con radioterapia. *Oncol (Barc)* [Internet]. 2005;28(8):11–14. Eskuragarri:

https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0378-48352005000800001

(23) Romero P, Villafranca E, Rico M, Manterola A, Vila MT, Domínguez MA. Radioterapia guiada por imagen. Impacto clínico. *An. Sist. Sanit. Navar* [Internet]. 2009;32 (Supl. 2):33-37. Eskuragarri:

<https://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v32s2/original4.pdf>

(24) Brunt AM, Haviland JS, Kirby AM, Somaiah N, Wheatley DA, Bliss JM, et al. Five-fraction radiotherapy for breast cancer: FAST-Forward to implementation. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* [Internet]. 2021;33(7):430–9. Eskuragarri:

[https://www.clinicaloncologyonline.net/article/S0936-6555\(21\)00173-4/fulltext](https://www.clinicaloncologyonline.net/article/S0936-6555(21)00173-4/fulltext)

(25) START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EGA, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2008;9(4):331–341. Eskuragarri:

[https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanonc/PIIS1470-2045\(08\)70077-9.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanonc/PIIS1470-2045(08)70077-9.pdf)

(26) Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol* [Internet]. 2013;14(11):1086–1094. Eskuragarri:

[https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanonc/PIIS1470-2045\(13\)70386-3.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanonc/PIIS1470-2045(13)70386-3.pdf)

(27) START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EGA, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet* [Internet]. 2008;371(9618):1098–1107. Eskuragarri: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(08\)60348-7.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(08)60348-7.pdf)

(28) Lewis P, Brunt AM, Coles C, Griffin S, Locke I, Roques T, et al. Moving forward fast with FAST-forward. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* [Internet]. 2021;33(7):427–429. Eskuragarri: [https://www.clinicaloncologyonline.net/article/S0936-6555\(21\)00156-4/pdf](https://www.clinicaloncologyonline.net/article/S0936-6555(21)00156-4/pdf)

(29) FAST-Forward Trial Management Group. Planning Pack for the FAST-Forward Trial. A guide to outlining, planning & verifying FAST-Forward patients [Internet]. 2013 May. Eskuragarri: https://www.icr.ac.uk/media/docs/default-source/default-document-library/fast-forward-planning-pack.pdf?sfvrsn=b5052169_0

(30) Montero Luis A, Hervás A, Morera R, Ramos A. Toxicidad sobre piel y mucosas: tratamientos de soporte. *Oncol (Barc)* [Internet]. 2004 Jul;27(7): 22-27. Eskuragarri: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0378-48352004000700005&lng=es

(31) Brunt AM, Wheatley D, Yarnold J, Somaiah N, Kelly S, Harnett A, et al. Acute skin toxicity associated with a 1-week schedule of whole breast radiotherapy compared with a standard 3-week regimen delivered in the UK FAST-Forward Trial. *Radiother Oncol* [Internet]. 2016;120(1):114–118. Eskuragarri: [https://www.thegreenjournal.com/article/S0167-8140\(16\)00115-8/pdf](https://www.thegreenjournal.com/article/S0167-8140(16)00115-8/pdf)