

Efectividad comparada del tratamiento conservador del cáncer de mama con braquiterapia y radioterapia externa

Comparative effectiveness of
conservative treatment of breast
cancer with brachytherapy and
external beam radiation

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Efectividad comparada del tratamiento conservador del cáncer de mama con braquiterapia y radioterapia externa

Comparative effectiveness of
conservative treatment of breast
cancer with brachytherapy and
external beam radiation

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Efectividad comparada del tratamiento del cáncer de mama con braquiterapia y radioterapia externa.
Comparative effectiveness of conservative treatment of breast cancer with brachytherapy and external beam radiation. Amaya Sánchez Gómez, Ana Mañas Rueda. Madrid. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid. 2014

1 CD.- (Colección: Informes, Estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

NIPO: 680-15-121-0

Braquiterapia
Irradiación parcial acelerada de la mama
Irradiación completa de la mama
Radioterapia externa
Cáncer de mama



Dirección Técnica: Paloma Arriola Bolado

Autores: Amaya Sánchez Gómez, Ana Mañas Rueda

Coordinación y gestión del proyecto: Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid. (Brezmes A, López M, Mendieta JM)

Apoyo y gestión documental: Álvarez N, Redondo JC

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y por la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid, en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Edita: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad
Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid. D. G. de Planificación, Investigación y Formación.

NIPO: 680-15-121-0

Depósito Legal: M-31161-2015

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Para citar este informe: Sánchez Gómez A, Mañas Rueda A. Efectividad comparada del tratamiento del cáncer de mama con braquiterapia y radioterapia externa. Madrid. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid. 2014. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Efectividad comparada del tratamiento conservador del cáncer de mama con braquiterapia y radioterapia externa

Comparative effectiveness of conservative treatment of breast cancer with brachytherapy and external beam radiation

Declaración de intereses

Los autores y revisores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Abreviaturas y acrónimos

- 3D-CRT: radioterapia tridimensional conformada
- APBI: *accelerated partial breast irradiation*, irradiación parcial acelerada de la mama
- AWBI: *Accelerated whole breast irradiation*, irradiación completa acelerada de la mama
- ASTRO: *American Society for Radiation Oncology*, Sociedad Americana de Oncología Radioterápica
- BT: braquiterapia
- EBR: *external beam radiation*, haz externo de radiación
- ECA: ensayo clínico aleatorizado
- GEC- ESTRO: *Groupe Européen de Curiethérapie and European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, Grupo Europeo de Curiterapia y Sociedad Europea de Oncología y Radiología terapéutica
- HDR: alta tasa de dosis
- IMRT: radioterapia de intensidad modulada
- LDR: baja tasa de dosis
- RIO: radioterapia intraoperatoria
- WBI: *whole breast irradiation*, irradiación completa de la mama

Índice

Resumen	9
Summary	11
Introducción	13
Descripción de la patología y su tratamiento	13
Descripción de las técnicas objeto de la evaluación	15
Objetivo	19
Metodología	21
Resultados de la búsqueda	25
Informes de evaluación	25
Revisiones sistemáticas	25
Evaluaciones económicas	25
Estudios primarios	26
Resultados de efectividad, seguridad y coste-efectividad	27
Resultados de los informes de evaluación	27
Resultados de las revisiones sistemáticas	28
Resultados de las evaluaciones económicas	20
Resultados de los estudios primarios	30
Discusión	35
Conclusiones	39

Anexos	41
Anexo 1. Clasificación TNM y estadificación del American Joint Committee on cancer (AJCC)	41
Anexo 2. Criterios de selección de las pacientes para utilizar APBI fuera de ensayos clínicos, ASTRO y GEC-ESTRO	46
Anexo 3. Tablas de evidencia - ensayos controlados aleatorizados	47
Anexo 4. Tablas de evidencia - estudios controlados no aleatorizados	48
Anexo 5. Tablas de evidencia – evaluaciones económicas	55
Bibliografía	57

Resumen

Título: Efectividad comparada del tratamiento conservador del cáncer de mama con braquiterapia y radioterapia externa.

Autor: Amaya Sánchez Gómez, Ana Mañas Rueda.

Agencia: Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid.

Persona de contacto: Paloma Arriola Bolado.

Fecha: Octubre 2014.

Idioma: Español.

Tipo de publicación: Informe de evaluación de tecnologías sanitarias- Revisión sistemática.

Páginas: 62.

Nº Referencias: 60.

Tipo de tecnología: Técnicas radioterápicas.

Palabras clave: Braquiterapia, irradiación parcial acelerada de la mama, irradiación completa de la mama, radioterapia externa, cáncer de mama.

Introducción: La irradiación parcial acelerada de la mama con braquiterapia se presenta como una técnica alternativa a la radioterapia externa total de la mama en un grupo seleccionado de mujeres con cáncer de mama de estadio precoz. La braquiterapia disminuye el volumen de irradiación y el tiempo de tratamiento. Existen dos modalidades, la braquiterapia intersticial, en la que se coloca un cierto número de catéteres en el lecho tumoral, a través de los cuales se introduce la fuente radiactiva y la braquiterapia intracavitaria, que consiste en un pequeño balón inflable conectado a un canal y a un catéter por el que pasa la fuente de braquiterapia.

Objetivo: Evaluar la efectividad y seguridad del tratamiento conservador del cáncer de mama con radioterapia externa total de la mama en comparación con irradiación parcial acelerada de la mama con braquiterapia en pacientes con cáncer de mama en estadio precoz.

Metodología: Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura, sin límites temporales, en las bases de datos Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment y Economic Evaluation Database. Se incluyeron ensayos clínicos controlados, aleatorizados (ECA) y no aleatorizados, o estudios de cohortes con resultados comparativos de efectividad o seguridad. Para los resultados de coste-efectividad se incluyeron evaluaciones económicas. Se llevó a cabo un análisis crítico de la literatura, una extracción de los resultados de interés y una clasificación del nivel de evidencia.

Resultados: Se incluyeron trece estudios que comparaban la efectividad y/o la seguridad del tratamiento con braquiterapia respecto al tratamiento con radioterapia externa total de la mama en un grupo seleccionado de mujeres con cáncer de mama de estadio precoz. Seis de ellos emplearon MammoSite® y cinco braquiterapia intersticial, mientras que en dos no se especificó el tipo de braquiterapia empleada. Sólo uno de ellos era un ECA. La mayoría de los estudios se consideraron de baja calidad, con riesgo de sesgos. Los resultados de los dos estudios con mayor tiempo de seguimiento (10 y 12 años) no encontraron diferencias en las tasas de recurrencia loco-regional y de supervivencia. El ECA y un estudio de cohortes retrospectivo encontraron mejores resultados cosméticos en las pacientes tratadas con braquiterapia. Se encontró una incidencia similar de necrosis grasa en el ECA. Sin embargo, los estudios de cohortes retrospectivos apuntan a una mayor incidencia de complicaciones asociadas a la braquiterapia. Se identificaron tres evaluaciones económicas que indican un mayor coste del tratamiento con braquiterapia.

Conclusiones: Debido a la disponibilidad reducida de datos y a las limitaciones metodológicas de los estudios, no se pueden emitir conclusiones definitivas sobre la efectividad, seguridad y coste-efectividad comparadas de las dos técnicas. Se requieren ECAs de mayor calidad y mayor tiempo de seguimiento.

Summary

Title: Comparative effectiveness of conservative treatment of breast cancer with brachytherapy and external beam radiation.

Author: Amaya Sánchez Gómez, Ana Mañas Rueda.

Contact: Paloma Arriola Bolado.

Date: October 2014.

Language: Spanish.

Type of publication: Health Technology Assessment-Systematic review.

Pages: 62.

N° References: 60.

Technology type: Radiotherapeutic Technologies.

Keywords: Brachytherapy, accelerated partial breast irradiation, whole breast irradiation, radiotherapy, breast cancer.

Introduction: Accelerated partial breast irradiation with brachytherapy is presented as an alternative to whole breast irradiation in a selected group of women with early stage breast cancer. Brachytherapy decreases the irradiation volume and the duration of the treatment. There are two types of brachytherapy, interstitial brachytherapy, where several catheters are placed in the tumor bed, and intracavitary brachytherapy, which consists of a single catheter connected to a balloon that inflates once inside the breast. The radioactive source is inserted into the catheter(s).

Objective: To evaluate the effectiveness and safety of conservative treatment of breast cancer with external beam whole breast irradiation compared with accelerated partial breast irradiation with brachytherapy in patients with early stage breast cancer.

Methodology: We conducted a systematic review of the literature, with no temporal limits, in Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment and Economic Evaluation Database. Controlled, randomized (RCT) and nonrandomized trials and cohort studies with comparative results of effectiveness or safety were included. For cost-effectiveness results, economic evaluations were included. An in-depth analysis of published literature was done, leading to the extraction of selected end points and evidence grading.

Results: Thirteen studies comparing the effectiveness and/or safety of brachytherapy versus external beam whole breast irradiation in a selected group of women with early stage breast cancer were included. MammoSite® was employed in six studies and interstitial brachytherapy in five, while two did not specify the type of brachytherapy. Only one RCT was found. Most

studies were considered of low quality, with risk of bias. The results of the two studies with longer follow-up (10 and 12) found no differences in rates of loco-regional recurrence and survival. The RCT and a retrospective cohort study found better cosmetic results in patients treated with brachytherapy. A similar incidence of fat necrosis was found in the ECA. However, retrospective cohort studies suggest a higher incidence of complications associated with brachytherapy. Three economic evaluations which point to a higher cost of brachytherapy were identified.

Conclusions: Due to limited availability of data and methodological limitations of the studies, we can not draw definitive conclusions about the comparative effectiveness, safety and cost-effectiveness of the two techniques. RCTs of higher quality and longer follow-up are required.

Introducción

Descripción de la patología y su tratamiento

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en mujeres a nivel global. Según las últimas estimaciones disponibles, referidas al 2012, representa el 25,2% de los cánceres femeninos, con una tasa de incidencia del 43,3 por 100.000 y una tasa de mortalidad del 12,9 por 100.000 (tasas estandarizadas por edad) (1).

En Europa, en mujeres, ocupa también el primer lugar en frecuencia (28,8% del total de neoplasias) así como la primera causa de mortalidad por cáncer. Las tasas de incidencia y de mortalidad ascienden a 71,1 y 16,1 por 100.000, respectivamente (1).

En España, su incidencia se ha ido incrementando desde los años 1970 (2), hasta alcanzar un 67,3 por 100.000 en el año 2012, lo que supone el 29,0% del total de los cánceres en mujeres y el primer lugar en frecuencia (1). A partir de 1993 se observa en España una tendencia decreciente en la mortalidad por cáncer de mama, atribuible al diagnóstico precoz por los programas de cribado así como a los avances terapéuticos (2). La tasa de mortalidad se mantiene más baja que la media europea (11,9 por 100.000) (1), aunque se trata del cáncer que más defunciones causa en mujeres (3).

El abordaje terapéutico del cáncer de mama difiere según el estadio del tumor. Su estadificación se realiza habitualmente mediante la clasificación clínica TNM, que evalúa el tamaño del tumor, la afectación de los ganglios linfáticos y la presencia de metástasis. Los resultados se combinan para determinar el estadio del cáncer. En el cáncer de mama, según la clasificación del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (4), se distinguen cinco estadios: estadio 0, que corresponde al cáncer no invasivo, y los estadios I a IV, que representan el cáncer de mama invasivo (Anexo 1).

En las últimas tres décadas, el tratamiento conservador del cáncer de mama se ha convertido en el tratamiento de elección en las pacientes con cáncer en estadio precoz (estadios 0, I y II), con las mismas tasas de supervivencia que la mastectomía (5, 6). El tratamiento estándar consiste en la resección quirúrgica del tumor (tumorectomía) seguida de radioterapia externa adyuvante que incluye la irradiación completa de la mama (WBI, por sus siglas en inglés) y un boost en el lecho de la tumorectomía durante 30 sesiones diarias administradas en 6 semanas (7). Para algunas pacientes, el tratamiento conservador incluye también la disección de los ganglios linfáticos

axilares, la biopsia del ganglio linfático centinela o la irradiación de la axila. Varios estudios controlados aleatorizados (ECAs) han demostrado que la adición de radioterapia tras la cirugía conservadora reduce las recurrencias y la mortalidad. En un meta-análisis con datos individuales de pacientes de 17 ECAs (8), se observó una reducción en el riesgo de recurrencia (loco-regional o a distancia) a los 10 años, asociada al tratamiento con radioterapia, del 35,0% al 19,3%, así como una reducción en la mortalidad por cáncer de mama a los 15 años del 25,2% al 21,4%.

El esquema de WBI, sin embargo, tiene como desventaja el tiempo prolongado de tratamiento, lo cual puede suponer un obstáculo para algunas pacientes, especialmente las de mayor edad o las que residen a una mayor distancia del centro de tratamiento (9, 10).

La mayoría de las recidivas locales tras una tumorectomía se localizan en el lecho quirúrgico o en su inmediata vecindad (11). Esto justifica la introducción de la irradiación parcial acelerada de la mama (APBI, por sus siglas en inglés) como técnica de radiación alternativa para pacientes con cáncer de mama en estadio precoz. La limitación del volumen a irradiar al tejido mamario en torno al lecho tumoral hace posible acortar el tratamiento a 5 días. La radiación se dirige de forma más directa, por lo que permite utilizar dosis superiores al tratamiento convencional en menor número de fracciones.

Varias sociedades oncológicas han publicado guías sobre las condiciones que deben cumplir las pacientes para ser candidatas adecuadas para ser tratadas con APBI, fuera de los ensayos clínicos (Anexo 2). Según la Sociedad Americana de Oncología Radioterápica (ASTRO) las pacientes apropiadas son mujeres de 60 o más años, con carcinoma ductal invasivo u otros subtipos favorables, tamaño del tumor ≤ 2 cm, con receptores de estrógenos positivos, unicéntrico y unifocal, ganglios linfáticos negativos, márgenes quirúrgicos negativos (≥ 2 mm), sin componente intraductal extensivo ni invasión linfo-vascular ni terapia neoadyuvante (12). Las condiciones que define el Grupo Europeo de Curiterapia y Sociedad Europea de Oncología y Radiología terapéutica (GEC-ESTRO) para pacientes de bajo riesgo, buenas candidatas a APBI son similares a las anteriores, aunque se establece una edad de 50 o más años, tamaño tumoral ≤ 3 cm y receptores hormonales positivos o negativos (13).

Existen diferentes técnicas de APBI que se pueden resumir en tres grandes grupos: la braquiterapia, la radioterapia intraoperatoria y las técnicas que aplican un haz externo de radiación (14).

La radioterapia intraoperatoria (RIO) es una técnica que permite la administración durante la intervención quirúrgica de una única dosis de radiación ionizante, mediante un acelerador lineal de electrones, directamente sobre el tumor en la cavidad quirúrgica (15).

Las técnicas que aplican un haz externo de radiación son técnicas no invasivas que utilizan aceleradores lineales. Las dosis de radiación administradas típicamente oscilan entre 36 y 38,5 Gy en 10 fracciones, dos veces al día durante 5 días (16). En la radioterapia tridimensional conformada (3D-CRT), la planificación del tratamiento se basa en imágenes tridimensionales del tumor, por lo que la radiación se aplica con mayor precisión permitiendo el uso de dosis más elevadas, al mismo tiempo que se reduce el volumen de tejido sano expuesto a la radiación. La radioterapia de intensidad modulada (IMRT) permite además modificar la intensidad de cada haz de radiación, con lo que se obtiene una mejor distribución de la dosis.

Descripción de las técnicas objeto de la evaluación

Radioterapia externa

La irradiación completa de la mama (WBI) es la técnica convencional de radioterapia externa, basada en la aplicación de haces de radiación externa a la totalidad de la mama. Se administra generalmente mediante dos haces tangenciales, típicamente de fotones de 6 MV. Tradicionalmente la dosis se definía usando un contorno axial en el centro del campo; sin embargo, en la actualidad se emplea la planificación con tomografía computerizada (TC) para lograr una mayor homogeneidad a lo largo de la mama, a la vez que se optimiza el evitar el tejido normal (17). Las pacientes se tratan habitualmente en decúbito supino, con los brazos sobre la cabeza.

En el tratamiento convencional, las dosis diarias se administran en fracciones de 1,8-2,0 Gy, durante un periodo de 5 semanas, hasta alcanzar una dosis total de 45-50 Gy. Posteriormente se administra, a lo largo de una semana, un boost al lecho tumoral de 10 -16 Gy (16). Dos ensayos clínicos han mostrado que la adición de este boost disminuye significativamente las tasas de recurrencia local (7, 18).

Recientemente, a partir del interés en acortar la duración del tratamiento convencional con WBI, se ha desarrollado la irradiación completa acelerada de la mama (AWBI), también llamada hipofraccionada. Se trata de administrar la misma dosis a toda la mama en menor tiempo, por lo que la dosis diaria se incrementa y el tratamiento se reduce a un periodo de 3 semanas. Según las guías publicadas por la Sociedad Americana de Oncología Radioterápica, su uso puede ser seguro en mujeres de 50 o más años con

estadio T1-2 N0 en las que se haya realizado cirugía conservadora sin ningún tratamiento sistémico neoadyuvante. La dosis total recomendada es de 42,5 Gy, administrada en 16 fracciones (19).

Braquiterapia

La braquiterapia es una técnica radioterápica donde isótopos radioactivos se colocan dentro o cerca de la zona que requiere tratamiento. Existen varias formas de braquiterapia:

- Braquiterapia intersticial: es la forma más antigua de braquiterapia. Requiere la colocación, bajo anestesia, de un cierto número de agujas o tubos a lo largo del lecho tumoral, a través de las cuales se introduce la fuente radiactiva, habitualmente Iridio-192 (Ir-192). El volumen de administración del tratamiento es, generalmente, la cavidad tumoral más un margen de 1-2 cm. La dosis se ajusta al volumen de tratamiento, y puede ser administrada mediante braquiterapia de baja tasa de dosis (LDR) típicamente durante 4-5 días, o mediante braquiterapia fraccionada de alta tasa de dosis (HDR) dos veces al día durante 4-5 días. El gran número de catéteres en un implante intersticial permite un mayor control de las dosis sobre la piel y la pared torácica, especialmente con HDR. La dosis en el tumor es más homogénea con varios puntos de irradiación de menor tamaño, en comparación con un único foco en las técnicas de catéter único. Sin embargo, la braquiterapia intersticial requiere un nivel elevado de entrenamiento y habilidad y puede ser una técnica operador-dependiente. Por otro lado, debido a la naturaleza invasiva de este procedimiento se requiere frecuentemente una segunda anestesia general y, aunque de forma infrecuente, se pueden producir infecciones, necrosis grasa o cicatrices marcadas (17).

Figura 1. Braquiterapia intersticial de mama



Fuente: (17)

- Braquiterapia intracavitaria: tecnología desarrollada recientemente, que pretende hacer este procedimiento más accesible y reproducible. Existen varios dispositivos para la administración de esta forma de braquiterapia: MammoSite® (aprobado por la FDA en 2002), Axxent® (aprobado por la FDA en 2006), Contura® (aprobado por la FDA en 2007) o SAVI® (implante de volumen ajustado-strut, aprobado por la FDA en 2006). MammoSite®, el dispositivo más empleado, consiste en un pequeño balón inflable conectado a un canal y a un catéter por el que pasa la fuente de braquiterapia HDR (20). Este dispositivo se coloca en la cavidad quirúrgica tras la tumorectomía, ya sea en el momento de la cirugía o posteriormente cuando los resultados histopatológicos están disponibles, mediante guía ultrasonográfica y con anestesia local (17). El balón se infla con solución salina que contiene una pequeña cantidad del contraste radioactivo, para permitir la posterior visualización, hasta un tamaño que ocupa totalmente la cavidad. El catéter se conecta a la unidad de braquiterapia y se introduce el Ir-192 dentro del balón con el fin de administrar la dosis de radiación recomendada. Generalmente se administra una dosis de 34 Gy dividida en 10 fracciones (3,4 Gy dos veces al día), por lo que el tratamiento se completa en 5 días (20). El balón es rela-

tivamente fácil de insertar y menos traumático que la braquiterapia multicatéter intersticial. Sin embargo, por ser una técnica de un único catéter, la distribución de la dosis no puede individualizarse para cavidades irregulares o ajustarse para evitar la pared torácica o la piel sin comprometer el alcance del volumen diana (17).

Figura 2. Sistema de braquiterapia MammoSite®



Fuente: (20)

Objetivo

Evaluar la efectividad y seguridad del tratamiento conservador del cáncer de mama con radioterapia externa total de la mama en comparación con irradiación parcial acelerada de la mama con braquiterapia en pacientes con cáncer de mama en estadio precoz.

Metodología

Búsqueda bibliográfica

Se llevó a cabo una búsqueda de la literatura científica, sin límites temporales, en las siguientes bases de datos:

- Búsqueda de revisiones sistemáticas en las bases de datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas y Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE).
- Búsqueda de informes de evaluación de tecnologías sanitarias en la base de datos Health Technology Assessment (HTA).
- Búsqueda de evaluaciones económicas en NHS Economic Evaluation Database.
- Búsqueda de estudios primarios en las bases de datos electrónicas PubMed, Embase y Cochrane Central Register of Controlled Trials.

La estrategia de búsqueda fue la siguiente:

Pubmed, Cochrane Central Register of Controlled Trials, NHS Economic Evaluation Database	("Brachytherapy"[Mesh] OR "brachytherapy" OR "accelerated partial breast irradiation") AND ("whole breast irradiation" OR "whole breast radiation therapy" OR "breast-conserving therapy")
Cochrane Revisiones Sistemáticas, DARE y HTA	Radiotherapy [Mesh] AND Breast neoplasms [Mesh]

El resultado de las búsquedas fue volcado en un gestor de referencias bibliográficas (EndNote) con el fin de eliminar los duplicados y facilitar la gestión documental. Tras la lectura de los resúmenes de los artículos obtenidos como resultado de la búsqueda, se procedió a la selección de los estudios en base a los criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de selección de los estudios

Criterios de inclusión:

- Diseño del estudio: ensayos clínicos controlados, aleatorizados y no aleatorizados o estudios de cohortes en los que se compare la irradiación completa de la mama y la irradiación parcial acelerada de la mama con cualquier tipo de braquiterapia. Para los resultados de coste-efectividad, se incluirán las evaluaciones económicas.
- Población de estudio: mujeres con cáncer de mama en estadio precoz en las que se realiza cirugía conservadora.
- Medidas de resultado:
 - Medidas de efectividad (recurrencia local, regional o a distancia, metástasis a distancia, supervivencia global, supervivencia por causa específica, supervivencia libre de enfermedad, mastectomía subsecuente, resultados cosméticos, calidad de vida, satisfacción de las pacientes)
 - Medidas de seguridad: toxicidad (aguda y tardía)
 - Medidas de coste-efectividad

Criterios de exclusión:

- Series de casos y estudios observacionales sin grupo control.
- Revisiones narrativas, cartas al editor, opiniones de expertos, guías clínicas.
- Resúmenes para congresos.
- Estudios que no presenten las medidas de resultado de interés (por ejemplo, evaluación de parámetros dosimétricos, incidencia y determinantes del uso de las técnicas, etc).
- Estudios en los que la braquiterapia se emplea como boost tras WBI con radioterapia externa convencional o para recurrencias en una mama previamente irradiada.
- Estudios publicados en idiomas diferentes al inglés, español o francés.

Definición de las medidas de resultado

- **Recurrencia:** es la reaparición de un cáncer en una paciente después de un periodo de cura clínica de al menos seis meses
- **Recurrencia loco-regional:** es la recurrencia en la mama o tórax anterior y en los ganglios regionales. Las recurrencias en algún otro sitio se consideran metástasis a distancia.
- **Recurrencia local:** se refiere a la lesión en los tejidos blandos del tórax ipsilateral anterior (piel, mama o tejido mamario residual, tejido celular subcutáneo o los músculos), limitada medialmente por el esternón, superior por la clavícula, lateral por la línea axilar posterior e inferiormente por el margen costal.
- **Recurrencia regional:** se refiere a la recurrencia en el tejido linfático regional no extirpado (ganglios axilares, mamaria interna y los supraclaviculares).
- **Supervivencia global:** cualquier causa.
- **Supervivencia libre de enfermedad:** es la supervivencia sin recurrencia loco-regional ni metástasis a distancia.
- **Supervivencia por causa específica:** es el periodo de tiempo desde el tratamiento hasta la muerte por cáncer de mama, excluyendo a las pacientes que han muerto de una causa distinta.

Clasificación del nivel de evidencia

Para la clasificación del nivel de evidencia de los estudios primarios incluidos en la revisión sistemática se empleó la clasificación de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (21), que se muestra a continuación:

- 1++** Meta-análisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos controlados y aleatorizados (ECA) o ECA con riesgo de sesgos muy bajo.
- 1+** Meta-análisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ECA, o ECA con riesgo de sesgos bajo.
- 1-** Meta-análisis, revisiones sistemáticas de ECA, o ECA con riesgo de sesgos alto.
- 2++** Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o casos-contróles. Estudios de cohortes o casos-contróles con riesgo de sesgos muy bajo y alta probabilidad de que la relación sea causal.
- 2+** Estudios de cohortes y casos-contróles bien realizados y con riesgo de sesgos bajo y probabilidad moderada de que la relación sea causal.
- 2-** Estudios de cohortes y casos-contróles con riesgo de sesgos alto y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
- 3** Estudios no analíticos (Ej. Serie de casos).
- 4** Opinión de expertos

Resultados de la búsqueda

Informes de evaluación

La búsqueda en la base de datos HTA aportó 34 referencias de informes de evaluación. Tras revisar los resúmenes, se seleccionaron nueve que cumplían con los criterios de inclusión. Se excluyeron tres de ellos, de la Blue Cross and Blue Shield Association realizados en 2003, 2007 y 2009 (22-24), puesto que se disponía de una versión de 2013 que actualizaba las anteriores. Se excluyeron también otros tres informes por no tener acceso al texto completo ni a un resumen con los principales hallazgos (dos sobre braquiterapia para cáncer de mama publicados por Hayes, Inc., uno de los cuales de 2011 actualizaba la versión previa de 2007 (25, 26); otro sobre el sistema de braquiterapia Xofigo para el tratamiento del cáncer de mama de estadio precoz publicado por Hayes, Inc. en 2012 (27)). Los tres restantes se incluyeron en el informe.

Revisiones sistemáticas

Cochrane

La estrategia de búsqueda aportó cinco referencias de revisiones sistemáticas de la Colaboración Cochrane. Tras revisar los resúmenes, se incluyó una en el informe de evaluación, que cumplía con los criterios de inclusión (28).

DARE

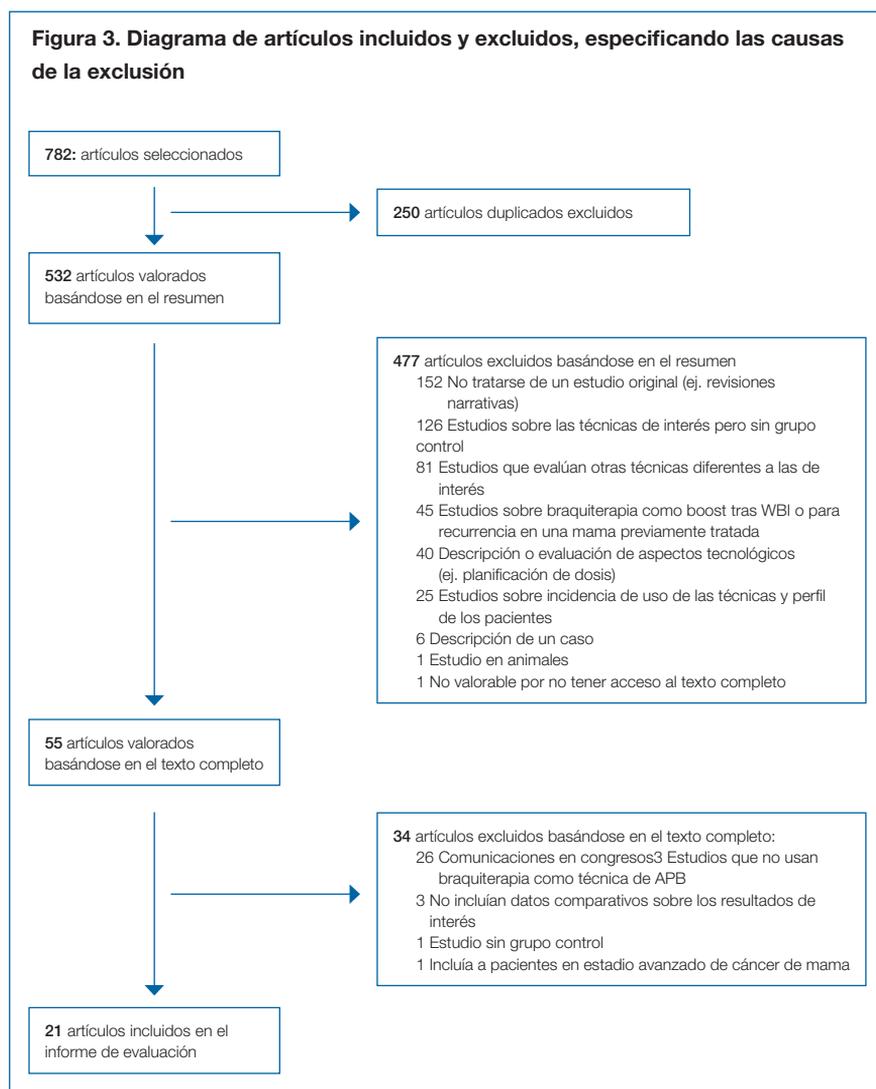
La estrategia de búsqueda aportó 28 referencias de revisiones sistemáticas. Tras revisar los resúmenes, se seleccionaron dos que cumplían con los criterios de inclusión (29, 30).

Evaluaciones económicas

En la base de datos de NHS se encontró una evaluación económica que cumplía con los criterios de inclusión (31). Además, en las bases de datos PubMed y Embase se encontraron otras tres evaluaciones económicas que se incluyeron en el informe.

Estudios primarios

A partir de la estrategia de búsqueda se identificaron 782 estudios primarios. Tras eliminar 250 duplicados, 532 fueron revisados basándose en el resumen. De ellos, 477 fueron excluidos por los motivos presentados en la figura 3, quedando 55 artículos que a partir del resumen podían cumplir los criterios de inclusión establecidos inicialmente. Tras la lectura del texto completo, 34 artículos fueron excluidos, quedando finalmente 21 estudios incluidos en el informe.



Resultados de efectividad, seguridad y coste-efectividad

Resultados de los informes de evaluación

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias gallega llevó a cabo, en el año 2010, un informe del tratamiento del cáncer de mama de estadio inicial mediante cirugía conservadora y braquiterapia con balón intracavitario (32). Sin embargo, los 28 estudios incluidos eran observacionales y sin grupo control. Los estudios mostraban una tasa de recurrencia baja (8,1% como valor más alto), y con elevadas tasas de supervivencia (en torno al 95%). En la mayoría de los estudios, los resultados cosméticos obtenidos fueron buenos/excelentes en más del 90% de las pacientes. Los efectos secundarios más frecuentemente encontrados fueron el desarrollo de serosa (10% - 76,3%), la infección (1%-12%) y la necrosis grasa (menos del 10%). El informe concluyó que la braquiterapia con balón intracavitario mostraba unos resultados aceptables en cuanto a eficacia y seguridad, aunque no existían estudios a largo plazo que permitieran afirmar que la braquiterapia fuera tan eficaz como otras formas de tratamiento.

Healthcare Improvement Scotland realizó un informe de evaluación de la braquiterapia tras cirugía conservadora para el cáncer de mama en el año 2011 (33). Para ello se basó en revisiones realizadas previamente por otras agencias evaluadoras. Como conclusiones, recogió la recomendación emitida por NICE en 2007, según la cual no se había encontrado evidencia que pudiera generar inquietud en cuanto a la seguridad de la técnica, pero debido a la limitada evidencia respecto a su efectividad, esta técnica sólo debía ser empleada en el contexto de investigación clínica.

La Blue Cross and Blue Shield Association realizó en 2013 una evaluación que incluía como uno de sus objetivos comparar los resultados de la WBI tras la cirugía conservadora de mama con la APBI (34). Se incluyeron tres ECAs, de los cuales sólo uno de ellos (Polgar et al.) empleaba braquiterapia, y ocho estudios comparativos no controlados que empleaban braquiterapia intersticial para la administración de APBI. Todos ellos fueron clasificados como de calidad baja. Los autores encontraron que la evidencia para comparar la WBI versus la APBI era insuficiente, por lo que no pudieron emitir conclusiones sobre la efectividad relativa de estas dos modalidades de tratamiento.

Resultados de las revisiones sistemáticas

La revisión sistemática de la Colaboración Cochrane (28) data de 2014 y su objetivo era determinar si APBI es equivalente o mejor que WBI después de la cirugía conservadora en pacientes con cáncer de mama de estadio precoz. De los cuatro ECA incluidos en la revisión, sólo uno de Polgar et al. empleaba braquiterapia como técnica de APBI, mientras que los tres restantes empleaban radioterapia externa parcial de la mama. El meta-análisis realizado aportó los siguientes resultados de la comparación de APBI versus WBI: peor supervivencia libre de recurrencia (riesgo relativo (RR) 1,74, intervalo de confianza al 95% (IC 95%) 1,23-2,45); mejores resultados cosméticos (odds ratio (OR) 0,40, IC 95% 0,23-0,72); mayor toxicidad tardía (OR 4,41, IC 95% 3,21-6,05) y fibrosis subcutánea (OR 4,27, IC 95% 3,04-6,01). No se encontró una diferencia significativa en cuando a los resultados de supervivencia global, supervivencia por causa específica, supervivencia libre de metástasis a distancia, tasa de mastectomía subsecuente y supervivencia libre de recurrencia. Sin embargo, la calidad de la evidencia encontrada se consideró muy baja, por lo que los autores no pudieron emitir conclusiones definitivas sobre la eficacia y seguridad comparada de ambas técnicas.

En 2013 se publicaron dos revisiones sistemáticas y meta-análisis sobre la efectividad y seguridad de APBI comparado con WBI. En la realizada por Kong et al. (29) se incluyeron 11 estudios comparativos, de los cuales 5 empleaban braquiterapia intersticial y 3 el dispositivo MammoSite® tras cirugía conservadora de cáncer de mama. Sólo uno de ellos de Polgar et al. era un ECA. El análisis no encontró diferencias estadísticamente significativas entre APBI y WBI en relación a recurrencia en ganglios supraclaviculares, metástasis a distancia, supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad. Se encontró mayor recurrencia local y en ganglios axilares en el grupo de APBI, aunque en el análisis de sensibilidad, en el que se excluyeron dos estudios que utilizaban técnicas no habituales de APBI, esta diferencia no se mantuvo. En el análisis por subgrupos, se encontró mayor recurrencia local tras el tratamiento con APBI en mujeres de menos de 60 años, mayor tamaño tumoral y estatus desconocido de los márgenes. Los autores concluyeron que APBI es una modalidad de tratamiento segura, que, en las modalidades de braquiterapia, 3D-CRT y RIO, podría ser una opción potencial de radioterapia adyuvante en pacientes con cirugía conservadora de la mama, especialmente para las mujeres con las características definidas como apropiadas según las recomendaciones de ASTRO.

En el meta-análisis realizado por Ye et al. (30) se incluyeron cuatro estudios que fueron considerados como ECAs que comparaban APBI con

WBI en pacientes con cáncer de mama de estadio precoz, de los cuales tres empleaban braquiterapia. Sin embargo, dos de ellos pertenecen al mismo estudio de Polgar et al. y uno de los estudios incluidos como ECA se trata realmente de un estudio de cohortes retrospectivo en el que las pacientes se emparejaron por determinadas características. Se encontró mayor incidencia de resultados cosméticos excelentes o buenos a los 5 y 7 años en el grupo tratado con APBI (OR 2,09, IC 95% 1,21-3,62), pero menor supervivencia global a los 10 años (OR 0,56, IC 95% 0,35-0,91). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la supervivencia global a los 5 y 8 años, la supervivencia libre de recurrencia local a los 5 años, la supervivencia por causa específica, la supervivencia libre de enfermedad, la recurrencia local, la incidencia de cáncer de mama contra lateral y las metástasis a distancia.

Resultados de las evaluaciones económicas

Se encontraron dos evaluaciones económicas incompletas. Un estudio de minimización de costes realizado en 2004 encontró que el coste de APBI con MammoSite® era 7.963 \$ mayor por paciente que el de WBI con radioterapia externa (35). Un estudio de comparación de costes entre ocho estrategias de WBI y APBI realizado en 2005 (36) encontró que el coste de APBI con braquiterapia (intersticial o con MammoSite®) era superior a la estrategia de WBI con radioterapia externa (con o sin boost). Cuando se analizó desde la perspectiva de la sociedad incluyendo los costes para el paciente (transporte, tiempo empleado), se mantuvo el coste superior de la APBI con braquiterapia comparado con WBI con radioterapia externa.

Una evaluación económica publicada en 2009 evaluó el coste-efectividad de APBI comparado con WBI para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con receptores para estrógenos positivos con cáncer de mama precoz (31). Las técnicas de APBI incluidas fueron radioterapia externa y MammoSite®, para las cuales se asumió idéntica efectividad. APBI con MammoSite® resultó ser una opción dominada por WBI. El coste incremental de WBI comparado con APBI con radioterapia externa fue 630.000 \$ / AVAC. Los autores emplearon datos de efectividad basados en estudios no controlados en fase I y II. Los resultados de su análisis fueron robustos en los análisis de sensibilidad realizados, en los que se probaron distintos escenarios de efectividad, utilidad y disposición a pagar.

En el anexo 5 se resumen las principales características de las evaluaciones económicas incluidas en el informe de evaluación.

Resultados de los estudios primarios

En total, se incluyeron trece estudios que comparaban la efectividad y/o la seguridad del tratamiento con braquiterapia respecto al tratamiento con WBI en mujeres con cirugía conservadora por cáncer de mama precoz. Seis de ellos (46%) emplearon MammoSite® y cinco (38%) braquiterapia intersticial, mientras que en dos de ellos no se especificó el tipo de braquiterapia empleada. La mayoría de estudios definieron unos criterios para la inclusión de un grupo seleccionado de mujeres con cáncer de mama estadio precoz. En cinco estudios, las mujeres tenían ≥ 40 -45 años, mientras que en dos estudios las participantes eran mayores de 66 años y en un estudio tenían a partir de 33 años. En seis estudios el tamaño tumoral era ≤ 3 cm, mientras que en un estudio era menor (≤ 2 cm) y en otro mayor (≤ 4 cm). La mayoría de los estudios (61,5%) establecieron como criterio de inclusión los márgenes negativos. En cinco estudios los ganglios linfáticos eran negativos, mientras que tres estudios incluían pacientes con ≤ 3 ganglios positivos. Tres estudios no establecieron criterios de inclusión claros (37-39). En la mayoría de los estudios se encontraron limitaciones, fundamentalmente en relación a la comparabilidad de los grupos de tratamiento o a la homogeneidad de los grupos de intervención, que hicieron que los estudios se clasificaran como de baja calidad, con riesgo de sesgos.

Resultados de efectividad

Ensayos controlados aleatorizados

Se identificaron cinco estudios correspondientes a un mismo ECA en el que se comparaba APBI (mayoritariamente con braquiterapia intersticial) en relación con WBI tras cirugía conservadora (anexo 3) (40-44). Las participantes incluidas en el ensayo eran un grupo seleccionado de mujeres con cáncer de mama en estadio precoz, con un tamaño tumoral ≤ 2 cm, grado histológico 2 o menor, escisión amplia con márgenes negativos y ganglios negativos o un único ganglio con micrometástasis. Tomando los resultados del mayor periodo de seguimiento (10 años) (42), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a recurrencia loco-regional, supervivencia libre de enfermedad, supervivencia global y supervivencia por causa específica. Los resultados cosméticos fueron superiores en las pacientes tratadas con braquiterapia (81% vs 63%, $p < 0,01$). Sin embargo, el ensayo se consideró de baja calidad. El 31% de las pacientes del grupo de APBI fueron tratadas con radiación externa, lo que dificulta la obtención

de conclusiones para el tratamiento con braquiterapia. Además, los autores mencionan como principal limitación el que, debido al tamaño muestral relativamente pequeño (N=258), el estudio pudiera no tener potencia suficiente para detectar pequeñas diferencias en el control tumoral local.

Estudios controlados no aleatorizados

Se identificaron nueve estudios no aleatorizados que comparaban la efectividad del tratamiento con braquiterapia respecto a WBI tras cirugía conservadora de cáncer de mama en estadio precoz (anexo 4).

Cinco estudios aportaron datos sobre la tasa de recurrencia local. El estudio con mayor periodo de seguimiento fue el de Shah et al. (45), en el que se utilizaba braquiterapia intersticial, y donde no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la recurrencia local a los 12 años (BT 5,0%; WBI 3,8%, $p=0,40$). Los otros cuatro estudios (46-49), con un seguimiento entre los 4 y los 6 años, tampoco encontraron diferencias estadísticamente significativas. La tasa de recurrencia local en las pacientes tratadas con braquiterapia osciló entre 2,0% y 3,0%, y fue ligeramente inferior a la del grupo tratado con WBI (que osciló entre 2,0% y 5,0%) en todos los estudios menos en uno.

En cuanto a la recurrencia regional, dos estudios, uno con un seguimiento de 5 años (50) y otro con un seguimiento de 12 años (45), encontraron tasas bajas en ambos grupos de tratamiento (menores o iguales a 1%) y que no eran significativamente diferentes. Un tercer estudio encontró una mayor tasa de recurrencia regional a los 6 años de seguimiento en el grupo que recibió braquiterapia (BT 6%; WBI 0%, $p=0,04$); sin embargo, en este estudio las mujeres tratadas con braquiterapia eran de mayor edad y presentaban con mayor frecuencia cáncer invasivo.

En un estudio en mujeres con más de 66 años (37), las pacientes tratadas con braquiterapia tuvieron más riesgo de que se les realizara una mastectomía subsecuente a los 5 años que las pacientes tratadas con WBI, incluso después de ajustar por variables que no estaban equilibradas.

En el estudio de Shah et al. (45), con un seguimiento de 12 años, se encontró una menor tasa de metástasis a distancia en las pacientes tratadas con braquiterapia (BT 4,5%; WBI 10,1%, $p=0,05$). Con un menor periodo de seguimiento (4 años), los resultados también fueron favorables al grupo de braquiterapia (BT 0%; WBI 7,5%) en el estudio de Wadasadawa et al. (51), aunque no se incluyó la significación estadística. Sin embargo, en ambos estudios se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las características de las pacientes y de sus tumores antes del tratamiento que podrían haber influido en la tasa de metástasis.

Cuatro estudios (48, 49, 51, 52), con periodos de seguimiento entre 1 y 6 años, aportaron datos de recurrencia loco-regional, sin encontrar ninguno de ellos diferencias estadísticamente significativas. Las estimaciones puntuales fueron en general algo superiores en el grupo tratado con braquiterapia (tasas de entre 0% y 8%) que en el grupo tratado con WBI (tasas de entre 0% y 5%).

La supervivencia global fue similar tras el tratamiento con braquiterapia o con WBI, según los seis estudios que aportaron datos. En el de mayor seguimiento (12 años), la supervivencia fue del 71% en el grupo que recibió braquiterapia y 78% en el que recibió WBI ($p=0,06$) (45). Los otros estudios (37, 47, 48, 50, 51), con tiempos de seguimiento menores (entre 4 y 5 años) encontraron mayores cifras de supervivencia global, entre 86% y 100%, pero sin que las diferencias entre grupos alcanzaran la significación estadística. Tan sólo un estudio encontró una mayor supervivencia en las mujeres tratadas con braquiterapia en un modelo de regresión de Cox (Hazard ratio 0,008, $p<0,0001$), aunque esta diferencia no se observó en el análisis de Kaplan-Meier.

La supervivencia libre de enfermedad fue también similar para ambos tipos de tratamientos. A los 12 años de seguimiento (45), fue del 91% en el grupo de braquiterapia y del 87% en el grupo de WBI ($p=0,30$). Cuatro estudios más (45, 47-49, 51) aportaron datos de supervivencia libre de enfermedad a los 4-6 años de seguimiento, que osciló entre 88% y 100% en las mujeres tratadas con braquiterapia y entre 87% y 93% en las tratadas con WBI, sin que se encontraran diferencias estadísticamente significativas (un estudio no dio información sobre la significación estadística).

En cuanto a la supervivencia por causa específica, dos estudios, con un seguimiento de 12 y 5 años, no encontraron diferencias estadísticamente significativas (45, 48). La estimación puntual fue ligeramente superior en el grupo tratado con braquiterapia (95-99,4% vs 93-98,9%).

Sólo dos estudios, ambos con braquiterapia intersticial, aportaron datos sobre los resultados cosméticos. El estudio de Wadasadawala et al. (51), de menor tamaño muestral y criterios de inclusión más restrictivos (ganglios linfáticos negativos y sin evidencia de componente intraductal extenso), encontró una mayor incidencia de resultados cosméticos buenos o excelentes en el grupo tratado con braquiterapia (BT 88,9%; WBI 56,0%, $p<0,003$). Sin embargo, el estudio de King et al. (49), no encontró diferencias estadísticamente significativas y la estimación puntual de resultados cosméticos buenos o excelentes fue superior para el grupo tratado con WBI (84% vs 75%). Este estudio incluía también pacientes con tumor intraductal o invasivo y con ≤ 3 ganglios linfáticos afectados.

Resultados de seguridad

Ensayos controlados aleatorizados

Los resultados sobre seguridad del único ECA identificado, en el que se comparaba APBI (mayoritariamente con braquiterapia intersticial) con WBI tras cirugía conservadora, son muy limitados y corresponden a un menor tiempo de seguimiento (48 meses) (40). En este caso los resultados se desagregaron diferenciando entre pacientes tratadas con WBI, con APBI con braquiterapia intersticial y con APBI con radiación externa. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de necrosis grasa a los 4 años entre el tratamiento con APBI con braquiterapia y WBI (36,5% vs 31,9%); tampoco hubo diferencias al analizar necrosis grasa asintomática y sintomática.

Estudios controlados no aleatorizados

Se identificaron nueve estudios no aleatorizados que incluían datos comparativos de la seguridad del tratamiento con braquiterapia respecto a WBI tras cirugía conservadora de cáncer de mama en estadio precoz.

En algunas ocasiones, las complicaciones se clasificaron en grupos, con objeto de comparar la incidencia entre los dos grupos de tratamiento. En el estudio de Smith et al. (37) la incidencia de complicaciones a los 5 años fue significativamente superior en las mujeres tratadas con braquiterapia (25% vs 19%, $p < 0,001$), diferencia que se mantuvo al analizar las complicaciones infecciosas y las no infecciosas por separado. Presley et al. (38) encontraron diferencias estadísticamente significativas en la tasa (tanto cruda como ajustada) de complicaciones al año, así como de complicaciones en herida y piel, siendo superior en el grupo de braquiterapia. No hubo diferencias en cuanto a las complicaciones en tejidos profundos. También hubo una mayor incidencia de complicaciones tras el tratamiento con MammoSite® en el estudio de Monticciolo et al. (53) (36% vs 20%, $p = 0,01$). Por último, King et al. clasificaron las complicaciones, según su gravedad, en grado I-II (eritema, descamación, fibrosis...) y en grado III (hematoma, seroma, absceso, necrosis grasa..). No hubo diferencias estadísticamente significativas respecto a las complicaciones grado III, pero sí respecto a las grado I-II, siendo estas últimas más frecuentes en las pacientes tratadas con WBI que en las tratadas con braquiterapia intersticial (80% vs 22%, $p < 0,001$).

La incidencia de necrosis grasa sintomática se evaluó en tres estudios. Un estudio en el que se empleó braquiterapia intersticial no encontró dife-

rencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento (51), mientras que en otros dos estudios (en los que no se especificó el tipo de braquiterapia empleada) (37, 38) la incidencia fue mayor en las mujeres tratadas con braquiterapia (6,8%-8,3% vs 4,1%-5,8%, $p<0,05$). Dos estudios evaluaron mediante técnicas de imagen la incidencia de necrosis grasa asintomática, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los dos tipos de tratamiento.

Dos estudios (46, 53) encontraron una mayor presencia, estadísticamente significativa, de masas palpables o dolorosas en las mujeres tratadas con braquiterapia con MammoSite® (24-27% vs 6-7%). Ko et al. (52) también observaron mayor incidencia de seroma doloroso tras el tratamiento con MammoSite® (21% vs 0%, $p<0,0001$).

En cuanto al dolor mamario tras el tratamiento, dos estudios (39, 52) mostraron mayor incidencia, estadísticamente significativa, en el grupo tratado con WBI respecto al tratado con braquiterapia intersticial o MammoSite® (16-33% vs 3-9%). Sin embargo, en otro estudio la incidencia fue menor tras el tratamiento con WBI (12 vs 15%, $p<0,05$).

Dos estudios que emplearon braquiterapia intersticial analizaron la incidencia de fibrosis, con hallazgos estadísticamente significativos, pero contradictorios; en uno de ellos (51) la incidencia fue superior en las mujeres tratadas con braquiterapia (44% vs 9%) y en otro (39) en las mujeres tratadas con WBI (27% vs 63%).

Dos estudios evaluaron la presencia de telangiectasias (46, 51), que fue superior tras el tratamiento con braquiterapia intersticial o MammoSite® (11-24% vs 0-4%, $p<0,05$).

Cinco estudios evaluaron la incidencia de infección post-operatoria. De ellos, cuatro encontraron una diferencia estadísticamente significativa (37, 38, 52, 53), con mayor incidencia en el grupo tratado con braquiterapia (MammoSite® o sin definir el tipo de braquiterapia) que en el grupo tratado con WBI (5-16% vs 1-10%). En otro estudio (46) la diferencia no alcanzó la significación estadística, si bien la estimación puntual de infección fue también superior en las mujeres tratadas con MammoSite®.

Los hallazgos respecto a calidad de vida y fatiga percibida, procedentes de dos estudios, fueron favorables al tratamiento con braquiterapia con MammoSite®. Un estudio encontró diferencias estadísticamente significativas en cuanto a menor fatiga y mejor calidad de vida en el grupo de braquiterapia (52). Albuquerque et al. observaron un descenso significativo de la fatiga y un incremento de la calidad de vida tras el tratamiento con braquiterapia, mientras que en las mujeres tratadas con WBI se produjo un incremento significativo de la fatiga y un descenso no significativo de la calidad de vida (54).

Discusión

La introducción del APBI como opción de tratamiento radioterápico tras la cirugía conservadora del cáncer de mama presenta tanto potenciales ventajas como desventajas en comparación con el estándar de WBI. Los potenciales beneficios incluirían la reducida exposición a la radiación de los tejidos fuera del lecho tumoral en la mama ipsilateral y una menor duración del tratamiento, lo que podría mejorar la calidad de vida de las pacientes o aumentar la adherencia al tratamiento. Una potencial desventaja sería el incremento de las recurrencias, fundamentalmente en la mama ipsilateral fuera del lecho tumoral. El impacto en las complicaciones y en los resultados cosméticos podría ser tanto positivo como negativo, y puede ser variable en función de la técnica de APBI empleada. En este informe de evaluación se ha analizado la evidencia científica disponible para responder a estas cuestiones, en el caso concreto de APBI con braquiterapia.

Los informes de evaluación y revisiones sistemáticas de mayor calidad que se identificaron concluyeron que la evidencia sobre la efectividad y seguridad comparada de WBI y APBI era insuficiente como para emitir conclusiones definitivas. Por otro lado, estas revisiones compararon WBI con APBI; sin embargo, las técnicas existentes de APBI son heterogéneas, con diferencias en cuanto a la dosimetría, administración y potenciales efectos adversos, por lo que no sería apropiado asumir que los resultados de una de ellas puedan ser extrapolable a otros tipos de APBI. Cada vez se hace más evidente la necesidad de que la efectividad, seguridad y coste-efectividad de cada una de las técnicas de APBI sea analizada por separado, comparándose cada una de ellas con respecto a WBI, así como efectuando comparaciones entre ellas.

Existe acuerdo en que el uso de APBI como radioterapia para el cáncer de mama de estadio precoz es únicamente apropiado para un grupo seleccionado de pacientes con bajo riesgo de recurrencia. Así, aunque los criterios de inclusión de los estudios primarios incluidos en este informe de evaluación fueron variables, en general se centraron en mujeres de más de 40-45 años, con tumores pequeños, sin afectación de los ganglios linfáticos (o con uno a tres ganglios positivos) y sin evidencia de malignidad en los márgenes quirúrgicos. Sin embargo, en la mayoría de los estudios no se cumplieron los criterios de ASTRO para considerar a las pacientes como adecuadas para el tratamiento con APBI, y dos estudios no encontraron que las categorías que define la ASTRO fueran predictores de diferencias en cuanto a recurrencias o supervivencia.

Tan sólo uno de los estudios identificados que comparan WBI con bra-

quiterapia es un ECA. El resto son estudios controlados no aleatorizados, en los que la presencia de varias limitaciones hace que la mayoría de ellos se consideren de baja calidad. Una de estas limitaciones es el hecho de que frecuentemente se encontraran diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento para determinadas variables o que se desconociera la distribución de ciertas variables que podían tener un impacto en los resultados de efectividad. Las tasas de recurrencia en el cáncer de mama pueden diferir en función de múltiples factores clínicos, algunos de los cuales aún por identificar, por lo que resulta difícil de valorar si los dos grupos de tratamiento son lo suficientemente similares como para que los resultados se puedan tomar como concluyentes.

Un aspecto fundamental a la hora de interpretar los resultados de efectividad es el tiempo de seguimiento que se requiere para poder evaluar los resultados de control local y supervivencia tras la cirugía conservadora seguida de tratamiento radioterápico en el cáncer de mama. En este sentido, existen algunos estudios en los que se observa que las curvas de Kaplan-Meier de incidencia acumulada de recurrencia en la mama ipsilateral o de supervivencia libre de recurrencia no se aplanan hasta 8 años o más tras el tratamiento (55, 56). Estos datos apuntan a que sería necesario al menos ese tiempo de seguimiento para poder comparar las tasas de control local entre las alternativas de tratamiento. Para demostrar un potencial impacto en la mortalidad se requiere incluso un mayor tiempo de seguimiento; así, en el meta-análisis con datos individuales del Grupo colaborativo sobre ensayos clínicos de cáncer de mama precoz (EBCTCG), se observó que las diferencias en la mortalidad por cáncer de mama eran superiores a los 15 años que a los 5 años (57). De los estudios primarios incluidos en el informe de evaluación, tan sólo dos de ellos cuentan con un periodo de seguimiento de más de cinco años, en concreto 10 años en el ECA de Polgar et al. (42) y 12 años en el estudio de cohortes retrospectivo de Shah et al. (45)

Por otro lado, para el estudio de la incidencia de eventos poco frecuentes, como son las recurrencias y las muertes en el cáncer de mama, se requiere de un tamaño muestral suficientemente grande como para poder detectar diferencias entre las alternativas de tratamiento. En estudios con tamaño muestral limitado, una aparente falta de diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de estos eventos podría estar relacionada con una falta de potencia estadística.

Por todo ello, se hace necesaria la realización de ECAs de mayor tamaño muestral y con largos periodos de seguimiento que puedan aportar resultados concluyentes. En la actualidad están en implementación varios estudios que comparan las distintas técnicas de APBI con WBI, de los cuales dos de ellos emplean braquiterapia. El primero de ellos es el ensayo NSABP B 39/RTOG 0413, un ECA en el que las pacientes son tratadas bien

con WBI o con alguna de las técnicas de APBI (braquiterapia intersticial, MammoSite® o 3D-CRT). El reclutamiento se inició en el año 2005 y tiene un tamaño muestral previsto de 4214 participantes. El GEC-ESTRO tiene también en marcha un ECA comparando WBI con la braquiterapia intersticial, el cual inició su reclutamiento en 2004 y cuenta con un tamaño muestral de 1170 mujeres con cáncer de mama de estadio precoz. Los resultados de interés de ambos ECA son el control local, la supervivencia y la toxicidad, pero no estarán disponibles hasta dentro de varios años.

Por último, si bien la reducción de la morbilidad y mortalidad por cáncer de mama es una prioridad, también lo es hacerlo de manera económicamente sostenible, considerando la creciente carga de enfermedad por cáncer. De ahí el interés de considerar el criterio de coste-efectividad en el presente informe de evaluación. Sin embargo, las limitaciones en los datos comparativos de efectividad entre WBI y braquiterapia condicionan también la calidad de las evaluaciones económicas, que o bien no tomaron en cuenta los resultados de efectividad o bien asumieron resultados de estudios de bajo nivel de evidencia.

Conclusiones

- La braquiterapia, intersticial o intracavitaria, se emplea como alternativa a la radioterapia externa total de la mama en un grupo seleccionado de mujeres con cáncer de mama de estadio precoz con bajo riesgo de recurrencia.
- Existe evidencia procedente de un ECA y de nueve estudios controlados no aleatorizados sobre la efectividad comparada de la braquiterapia y la radioterapia externa total de la mama. Sin embargo, la práctica totalidad de los estudios presentaron limitaciones metodológicas que hacen que su calidad se considere baja.
- Un ECA y un estudio de cohortes retrospectivo cuentan con un periodo de seguimiento suficientemente largo, entre 10 y 12 años, para valorar la recurrencia loco-regional. Aunque los resultados de estos estudios apuntan a que no hay diferencias entre las dos técnicas en cuanto a las tasas de recurrencia local y regional, las limitaciones en la calidad de los estudios no permiten considerar esta evidencia como concluyente.
- Un ECA y un estudio de cohortes retrospectivo no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia a los 10 y 12 años. Sin embargo, se requiere un periodo de seguimiento aún mayor, así como estudios de mayor calidad, para poder emitir conclusiones definitivas.
- La evidencia sobre los resultados cosméticos no es concluyente y procede de estudios con riesgo de sesgos. El ECA, de baja calidad, encontró resultados superiores en las pacientes tratadas con braquiterapia, al igual que un estudio de cohortes retrospectivo, mientras que otro no encontró diferencias estadísticamente significativas.
- La evidencia disponible no permite emitir conclusiones definitivas sobre la seguridad comparada de la braquiterapia y de la radioterapia externa total de la mama. En el único ECA existente se valoró la incidencia de necrosis grasa, sin encontrar diferencias entre ambos tratamientos, mientras que de los tres estudios de cohortes que incluyeron información sobre este efecto adverso dos encontraron mayor incidencia en las pacientes tratadas con braquiterapia. La evidencia sobre otras complicaciones procede de nueve estudios controlados no aleatorizados y, aunque es variable según el efecto adverso, apunta a una mayor incidencia en las mujeres tratadas con braquiterapia. Sin embargo, se requieren ECAs de calidad que valoren independientemente los dos tipos de braquiterapia (intersticial e intracavi-

taria) frente a la radioterapia externa total de la mama para poder disponer de resultados concluyentes.

- Las evaluaciones económicas existentes apuntan a un mayor coste del tratamiento con braquiterapia, intersticial o intracavitaria, comparado con la radioterapia externa total de la mama. Sin embargo, las limitaciones en los datos de efectividad comparada de ambas técnicas no permiten disponer de resultados concluyentes sobre el coste-efectividad.

Anexos

Anexo 1. Clasificación TNM y estadificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC)

Tumor primario (T)	
TX	No se puede evaluar el tumor primario.
T0	No existe prueba de tumor primario.
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> .
Tis (CDIS)	Carcinoma ductal <i>in situ</i> .
Tis (CLIS)	Carcinoma lobulillar <i>in situ</i> .
Tis (Paget)	Enfermedad de Paget del pezón que NO está relacionada con el carcinoma invasivo o carcinoma <i>in situ</i> (CDIS o CLIS) en el parénquima mamario subyacente. Los carcinomas del parénquima mamario relacionados con la enfermedad de Paget se clasifican sobre la base del tamaño y las características de la enfermedad parenquimal, aunque la presencia de la enfermedad de Paget aún se debería señalar.
T1	El tumor mide ≤ 20 mm en su mayor dimensión.
T1mi	El tumor mide ≤ 1 mm en su mayor dimensión.
T1a	El tumor mide > 1 mm pero ≤ 5 mm en su mayor dimensión.
T1b	El tumor mide > 5 mm pero ≤ 10 mm en su mayor dimensión.
T1c	El tumor mide > 10 mm pero ≤ 20 mm en su mayor dimensión.
T2	El tumor mide > 20 mm pero ≤ 50 mm en su mayor dimensión.
T3	El tumor mide > 50 mm en su mayor dimensión.
T4	El tumor es de cualquier tamaño con extensión directa a la pared pectoral o a la piel (ulceración o nódulos cutáneos). ^c
T4a	Extensión a la pared torácica que no solo incluye adherencia o invasión a los músculos pectorales.
T4b	Ulceración o nódulos satélites ipsilaterales o edema (incluyendo la piel de naranja) la cual no satisface el criterio de carcinoma inflamatorio.
T4c	Ambos, T4a y T4b.
T4d	Carcinoma inflamatorio.

Ganglios linfáticos regionales (N)	
Clínico	
NX	No se puede evaluar el ganglio linfático regional (p.ej., se extirpó previamente).
N0	No hay metástasis regional a los ganglios linfáticos.
N1	<i>Metástasis en grado ipsilateral movable I, II ganglio linfático axilar o axilares.</i>
N2	<i>Metástasis en grado ipsilateral I, II ganglios linfáticos axilares que están clínicamente fijos o apelmazados.</i> O <i>Metástasis en ganglios mamaros ipsilaterales internos detectados clínicamente en ausencia de metástasis a ganglio linfático axilar clínicamente manifiesta.</i>
N2a	Metástasis ipsilateral en grado I, II a ganglios linfáticos axilares fijos unos a otros (apelmazados) o a otras estructuras.
N2b	Metástasis solo en ganglios mamaros internos ipsilaterales detectados clínicamente en ausencia de metástasis clínicamente manifiesta a ganglio linfático axilar de grado I, II.
N3	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) ipsilateral(es) (grado III axilar) con implicación de ganglio linfático axilar de grado I, II. O Metástasis en ganglio(s) linfático(s) mamario(s) ipsilateral(es) interno(s) clínicamente detectado(s) con metástasis manifiesta en ganglios linfáticos axilares grados I, II. O Metástasis en ganglio(s) linfático(s) supraclavicular(es) ipsilateral(es) con implicación axilar o mamaria interna de ganglios linfáticos o sin esta.
N3a	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) ipsilateral(es).
N3b	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) mamario(s) interno(s) ipsilateral(es) y ganglio(s) linfático(s) axilar(es).
N3c	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) ipsilateral(es) supraclavicular(es).

(pN) Patológico	
pNX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales (p.ej., extirpación previa o no se extirpó para un estudio patológico).
pN0	No se identificó metástasis en ganglios linfáticos regionales por medios histológicos.
pN0(i-)	Histológicamente, no hay metástasis regional a ganglio linfático regional, IHC negativo.
pN0(i+)	Células malignas en ganglio(s) linfático(s) regional(es) ≤ 0.2 mm (detectado mediante H&E o IHC, incluyendo la ITC).
pN0(mol-)	Histológicamente no hay metástasis a ganglio linfático regional, hallazgos moleculares negativos (RT-PCR).
pN0(mol+)	Hallazgos moleculares positivos (RT-PCR), pero no se localizó metástasis a ganglio linfático regional alguno mediante histología o IHC.
pN1	Micrometástasis O Metástasis en 1–3 ganglios linfáticos axilares O Metástasis en ganglios mamarios internos con detección de metástasis localizada mediante biopsia de ganglio linfático centinela, pero sin detección clínica
	pN1mi Micrometástasis ($>0,2$ mm o >200 células pero ninguna $>2,0$ mm).
pN1a	Metástasis en 1–3 ganglios linfáticos axilares, al menos una metástasis $>2,0$ mm.
pN1b	Metástasis en ganglios mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis detectada mediante biopsia de ganglio linfático centinela, pero sin detección clínica.
pN1c	Metástasis en 1–3 ganglios linfáticos axilares y ganglios linfáticos mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis localizado mediante biopsia de ganglio linfático, pero sin detección clínica.
pN2	Metástasis en 4–9 ganglios linfáticos axilares. O Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos detectadas clínicamente en ausencia de metástasis a ganglio linfático axilar.
	pN2a Metástasis en 4–9 ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito tumoral >2 mm).
pN2b	Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos detectados clínicamente en ausencia de metástasis a ganglio linfático axilar.

(pN) Patológico	
pN3	Metástasis en ≥ 10 ganglios linfáticos axilares. O Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares (grado III axilar) O Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales detectados clínicamente en presencia de ≥ 1 ganglios linfáticos axilares positivos de grado I o II. O Metástasis en >3 ganglios linfáticos axilares y ganglios linfáticos internos mamarios con micrometástasis o macrometástasis localizada mediante biopsia de ganglio linfático centinela pero sin detección clínica O Metástasis en ganglios linfáticos ipsilaterales supraclaviculares.
pN3a	Metástasis en ≥ 10 ganglios linfáticos axilares (por lo menos un depósito tumoral $>2,0$ mm) O Metástasis a los ganglios infraclaviculares (ganglio axilar de grado III)
pN3b	Metástasis en >3 ganglios linfáticos axilares y ganglios mamarios internos detectados clínicamente en presencia de metástasis a ganglio linfático axilar de ≥ 1 ganglio linfático axilar positivo O Metástasis en >3 ganglios linfáticos axilares y ganglios linfáticos internos mamarios con micrometástasis o macrometástasis localizada mediante biopsia de ganglio linfático centinela pero sin detección clínica
pN3c	Metástasis en ganglios linfáticos ipsilaterales supraclaviculares.

DGA = disección ganglionar axilar; H&E = tinción de hematoxilina y eosina; IHC = inmunohistoquímico; ITC = células tumorales aisladas; RT-PCR = reacción en cadena de la transcriptasa/polimerasa inversa

Metástasis a distancia (M)	
M0	No hay prueba clínica o radiográfica de metástasis a distancia.
cM0(i+)	No hay prueba clínica o radiográfica de metástasis a distancia, pero sí detección de depósitos de células tumorales moleculares o microscópicas en la sangre circulante, médula ósea u otros tejidos ganglionares no regionales, que tienen ≤ 0.2 mm en pacientes sin signos o síntomas de metástasis.
M1	Hay metástasis a distancia según lo determinan medios clínicos o radiográficos clásicos o se comprueba por medios histológicos que tiene >0.2 mm.

Estadios

Estadio	T	N	M
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	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

* Tumores T0 y T1 con solo micrometástasis nodal, se excluyen del estadio IIA y se clasifican como Estadio IB.

Anexo 2. Criterios de selección de las pacientes para utilizar APBI fuera de ensayos clínicos, ASTRO y GEC-ESTRO

	ASTRO			GEC-ESTRO		
	Adecuado	Con precaución	No adecuado	Riesgo bajo (buenos candidatos)	Riesgo intermedio (posibles candidatos)	Riesgo alto (contraindicado)
Edad	≥ 60	50-59	< 50	> 50	> 40 - 50	≤ 40
Mutación BRCA 1/2	No	-	Si	-	-	-
Tamaño tumor	≤ 2 cm	2.1 – 3.0 cm	> 3 cm	≤ 3 cm	≤ 3 cm	> 3 cm
Estadio T	T1	T0 o T2	T3-T4	T1-T2	T1-T2	T2, T3, T4
Multicentrismo	Unicéntrico	-	Multicéntrico	Unicéntrico	-	Multicéntrico
Multifocalidad	Unifocal	Unifocal	Multifocal	Unifocal	Multifocal (limitado a 2 cm de la lesión)	Multifocal (> 2 cm de la lesión)
Grado	Cualquiera	-	-	Cualquiera	-	-
Invasión linfo-vascular	No	Limitada	Extensiva	No	No	Si
Receptores de estrógenos	Positivos	Negativos	-	Positivos o negativos	-	-
Estadio N	pN0	-	pN1, pN2, pN3	pN0	pN1mi, pN1a	pNx;PpN2a (≥ 4 ganglios positivos)
Cirugía ganglios linfáticos	SLNB o ALND	-	Ninguna	SLNB o ALND	ALND (≥ 4 ganglios examinados)	-
Márgenes	Negativos (≥2 mm)	Cerrados (< 2 mm)	Positivos	Negativos (≥2 mm)	Cerrados (< 2 mm)	Positivos
Histología	IDC u otra favorable	DCIS (≤ 3 cm) o ILC	DCIS (> 3 cm)	IDC u otra favorable	IDC u otra favorable o ILC	
EIC	No permitido	Si (≤ 3 cm)	Si (> 3 cm)	No permitido	No permitido	Permitido
DCIS	No permitido	Si (≤ 3 cm)	Si (> 3 cm)	No permitido	Permitido	-
LCIS asociado	Permitido	-	-	Permitido	Permitido	-
Tratamiento neoadyuvante	No permitido	-	Empleado	No permitido	No permitido	Empleado

SLNB: biopsia ganglio linfático centinela; ALND: disección ganglio linfático axilar; IDC: carcinoma ductal invasivo; DCIS: carcinoma ductal in situ; ILC: carcinoma lobular invasivo; LCIS: carcinoma lobular in situ.

Anexo 3. Tablas de evidencia - Ensayos controlados aleatorizados

Estudio	Diseño	Seguimiento	Pacientes	Intervención	Resultados	Comentarios
Polgar et al. 2013, Hungría (42) Polgar et al. 2002, Hungría (44) Lovey et al. 2007, Hungría (40)	Ensayo controlado aleatorizado. Evidencia 1-	Mediana: 10,2 años	N=258 <ul style="list-style-type: none"> • WBI: 130 (50,4%) • APBI: 128 (49,6%) Edad media (años): <ul style="list-style-type: none"> • WBI: 58 • APBI: 59 Cáncer de mama precoz (estadio I-II) Criterios de inclusión: escisión amplia con márgenes negativos, tamaño tumoral ≤ 2 cm, ganglios negativos o único ganglio con micrometástasis > 0,2 mm y ≤ 2,0 mm, grado histológico 2 o menor.	APBI: BT intersticial HDR 36,4 Gy/ 7 f (n=88) o EBR 50 Gy/25 f (n=40) WBI: telecobalto (n=29) o fotones de 6-9 MV (n=100); 50 Gy/25 f	Efectividad: Tasa de recurrencia en la mama ipsilateral a los 10 años: APBI 5,9%; WBI 5,1% (p=0,77) Tasa de recurrencia en el lecho tumoral a los 10 años: APBI 2,4%; WBI 3,4% (p=0,72) Tasa de recurrencia regional a los 10 años: APBI 2,4%; WBI 1,7% (p=0,65) Tasa de metástasis a distancia a los 10 años: APBI 7,3%; WBI 11,5% (p=0,61) Tasa de recurrencia en la mama contralateral a los 10 años: APBI 8,3%; WBI 6,4% (p=0,56) Supervivencia libre de enfermedad a los 10 años: APBI 85,3%; WBI 83,6% (p=0,97) Supervivencia global a los 10 años: APBI 79,7% (IC 95% 72,5-86,9%); WBI 82,1% (IC 95% 75,5-88,7%) Supervivencia por causa específica a los 10 años: APBI 94,4% (IC 95% 89,9-98,9%); WBI 91,7% (IC 95% 86,8-96,6%) Resultados cosméticos buenos/excelentes: APBI 81%; WBI 63% (p<0,01) Resultados cosméticos buenos/excelentes: BT 85%; WBI con fotones 67% (p<0,01)	Los datos de efectividad de los artículos sobre este mismo ensayo publicados en 2002 2004 y 2007 no se han incluido,(41, 43, 44) puesto que se han tomado los del mayor periodo de seguimiento. Los artículos publicados en 2004, 2007 y 2013 no incluyen datos sobre seguridad, por lo que los incluidos proceden del publicado en 2002(44) y del publicado en 2007 por Lovey. Se describe la aleatorización. Análisis por intención de tratar. En el grupo tratado con APBI hubo un porcentaje significativamente mayor de tumores grado I (63,3% vs 50,0%). El grupo de APBI incluía un 31% de pacientes tratados con EBR; no se ofrecen los resultados comparativos incluyendo sólo al grupo de BT, salvo para los resultados de resultados cosméticos y de necrosis grasa. Los autores señalan como principal limitación el que, debido al tamaño muestral, el estudio puede no tener potencia suficiente para detectar pequeñas diferencias en el control local. (el tamaño muestral previsto era 570 pacientes para detectar una diferencia del 6%, pero el ensayo se detuvo antes de lo previsto).

Anexo 4. Tablas de evidencia - Estudios controlados no aleatorizados

Estudio	Diseño	Seguimiento	Pacientes	Intervención	Resultados	Comentarios
Rosenkranz et al. 2013, Libano (46)	Estudio de cohortes retrospectivo. Evidencia 2-.	Media WBI: 4,0 años BT: 4,2 años	N=316 <ul style="list-style-type: none"> • WBI: 245 (77,5%) • BT: 71 (22,5%) Edad media (años): <ul style="list-style-type: none"> • WBI: 63,4W • BT: 63,9 Cáncer de mama estadio precoz. Criterios de inclusión: cáncer unifocal invasivo, edad ≥45 años, tamaño tumoral ≤ 3 cm, márgenes negativos, ganglios linfáticos negativos.	BT: MammoSite® 34 Gy/10 f WBI: <ul style="list-style-type: none"> • 46 Gy /25 f más boost 15 Gy (81,7%) • 46 Gy /25 f (2%) • 50 Gy (10,6%) • 42,6 Gy / 16 f (5,7%) 	Efectividad: Recurrencia local en el lugar de la tumorectomía: BT 2,8%; WBI 1,6% (NS) Recurrencia en mama ipsilateral: BT 4,2%; WBI 2,0% (NS) Seguridad: Masa palpable en el lugar de la tumorectomía: BT 26,7%; WBI 7,3% (p<0,001) (la mayoría de las masas biopsiadas en el grupo de BT eran necrosis grasa, cicatrices de estroma o fibrosis) Infecciones post-operatorias: BT 7%; WBI 3,7% (NS) Telangiectasias: BT 24%; WBI 4% (p<0,001)	El número de pacientes tratadas con BT es muy inferior al de pacientes tratadas con WBI. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en cuanto a edad, tamaño tumoral, receptores para estrógenos positivos, uso de quimioterapia sistémica, tiempo de seguimiento.

Estudio	Diseño	Seguimiento	Pacientes	Intervención	Resultados	Comentarios
Albuquerque et al. 2012, USA (54)	Estudio de cohortes prospectivo. Evidencia 2-.	Medidas: pre-tratamiento, al completar el tratamiento y a las 6 semanas.	N=30 <ul style="list-style-type: none"> • WBI: 15 (50%) • BT: 15 (50%) Edad media (años): <ul style="list-style-type: none"> • WBI: 62,1 • BT: 64,7 Cáncer de mama estadio precoz. Criterios de inclusión: edad >45 años, histología no lobular y DCIS (WBI histología lobular aceptada), tamaño tumoral ≤ 2 cm, cáncer unilateral, márgenes negativos (>2 mm), no componente extensivo intraductal, ganglios linfáticos negativos y ausencia de metástasis.	BT: MammoSite® 34 Gy/10 f WBI: 50 Gy /25 f; boost 10 Gy	Fatiga percibida: sin diferencias significativas en los niveles iniciales de fatiga. Descenso significativo con el tiempo en las mujeres tratadas con BT; incremento significativo con el tiempo en las mujeres tratadas con WBI. Estrés percibido: sin diferencias significativas en los niveles iniciales de estrés. Los niveles permanecieron estables con el tiempo en ambos grupos. Calidad de vida: sin diferencias significativas en la calidad de vida inicial. Incremento significativo con el tiempo en las mujeres tratadas con BT; descenso no significativo con el tiempo en las mujeres tratadas con WBI.	El tamaño muestral es muy limitado. Las pacientes de los dos grupos no se emparejaron. Los autores compararon los grupos en cuanto a edad, raza. Estado civil y hormonoterapia y no encontraron diferencias estadísticamente significativas. Los autores consideran que la diferencia en calidad de vida entre los dos grupos (>5 puntos del cuestionario) supera el umbral establecido para considerarse clínicamente relevante.

Estudio	Diseño	Seguimiento	Pacientes	Intervención	Resultados	Comentarios
Ferraro et al. 2012, USA (48)	Estudio de cohortes prospectivo. Evidencia 2+	Media WBI: 64,1 meses BT: 64,3 meses	N=296 <ul style="list-style-type: none"> • WBI: 94 (31,8%) • BT: 202 (68,2%) Edad media (años): <ul style="list-style-type: none"> • WBI: 56,9 • BT: 60,0 Cáncer de mama precoz (estadios 0-IIA). Criterios de inclusión: cáncer unifocal \leq 3 cm, márgenes negativos (\geq 2 mm), ganglios linfáticos negativos, ausencia de metástasis. Rango de edad: 33-84 años.	BT intersticial: 34 Gy/10 f (1 paciente 32 Gy/8 f; 1 paciente 30 Gy/10 f) WBI: 42,56-50,4 Gy / 16-28 f; boost 10 Gy	Efectividad: Tasa de recurrencia local a los 5 años: BT 3,04%; WBI 3,82% (p=0,721) Tasa de recurrencia loco-regional a los 5 años: BT 4,25%; WBI 3,82% (p=0,902). Supervivencia libre de enfermedad a los 5 años: BT 94,3%; WBI 93,4% (p=0,870). Supervivencia global a los 5 años: BT 91,9%; WBI 96,7% (p=0,113) Supervivencia por causa específica a los 5 años: BT 99,4%; WBI 98,9% (p=0,954). Al estratificar las tasas por carcinoma ductal in situ y enfermedad invasiva no se encontraron tampoco diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.	7 pacientes en el grupo de BT habían sido previamente irradiadas (3 de ellas habían recibido WBI por un diagnóstico previo de cáncer de mama hacia al menos 10 años). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en cuanto a periodo de seguimiento, edad, grado histológico, estadio tumoral, histología, receptores para estrógenos y para progesterona. Los autores mencionan que los dos grupos eran significativamente diferentes en cuanto a la distribución de las categorías de la clasificación ASTRO. Sin embargo, ninguna de las categorías ASTRO resultó ser predictora de la recurrencia local, loco-regional o de la supervivencia libre de enfermedad, tanto en el análisis global como en el análisis por grupo de tratamiento.

Estudio	Diseño	Seguimiento	Pacientes	Intervención	Resultados	Comentarios
Presley et al. 2012, USA (38)	Estudio de cohortes retrospectivo de base poblacional. Evidencia 2-	SD	N=18990 <ul style="list-style-type: none"> • WBI: 16010 (84,3%) • BT: 2980 (15,7%) Criterios de inclusión: mujeres entre 66 y 94 años con cirugía conservadora de cáncer de mama en 2008 beneficiarias de Medicare	BT: SD WBI: tradicional con haces externos y radiación de intensidad modulada.	Seguridad: Complicaciones al año: BT 34,3%; WBI 27,3% (p< 0,001) Tasa ajustada de complicaciones al año: BT 35,2%; WBI 18,4% (p< 0,001) Complicaciones en herida y piel: BT 31,4%; WBI 24,0% (p<0,001) <ul style="list-style-type: none"> • En la herida: BT 20,4%, WBI 12,7% (p<0,001) • Necrosis grasa: BT 6,8%; WBI 5,8% (p=0,03) • Complicación de la radiación: BT 0,7%; WBI 0,7% (p=0,96) • Infección: BT 12,0%; WBI 10,2% (p=0,004) • Infección grave: BT 1,0%; WBI 1,4% (p=0,09) Tasa ajustada de complicaciones en herida y piel: BT 33,7%; WBI 16,8% (p<0,001). Complicaciones en tejidos profundos: BT 4,5%; WBI 5,0% (p=0,33). Tasa ajustada de complicaciones en tejidos profundos: BT 4,4%; WBI 2,5% (p=0,28).	Algunas pacientes del grupo de BT recibieron también WBI (menos del 0,5% de la muestra). No se especifica el tipo de BT empleada ni las dosis utilizadas. Se realizó un análisis ajustado por covariables sociodemográficas de la paciente y características clínicas (como comorbilidades, quimioterapia o disección axilar). El registro empleado no permitió ajustar por variables como estadio tumoral.

Estudio	Diseño	Seguimiento	Pacientes	Intervención	Resultados	Comentarios
Shah et al 2012, USA (50)	Estudio de cohortes retrospectivo. Evidencia 2-	SD	N=1102 <ul style="list-style-type: none"> • WBI: 1051 (50%) • BT: 1051 (50%) Edad media (años): <ul style="list-style-type: none"> • WBI: 59,5 • BT: 66,0 Pacientes incluidas en el <i>American Society of Breast Surgeons MammoSite Breast Brachytherapy Registry Trial</i> . Las pacientes se emparejaron por edad, uso de quimioterapia, terapia hormonal, estado de los ganglios linfáticos (N0, N1, Nx).	BT: MammoSite® 34 Gy/ 10 f WBI: no se especifican las dosis	Efectividad: Recurrencia regional a los 5 años: <ul style="list-style-type: none"> • Tamaño tumoral como variable continua: BT 0,7%; WBI 0,1% (p=0,12) • Tamaño tumoral <2 vs ≥ 2 cm: BT 0,7%; WBI 0,2% (p=0,09) • Regresión de Cox: no diferencias estadísticamente significativas entre BT y WBI Supervivencia global a los 5 años: <ul style="list-style-type: none"> • Tamaño tumoral como variable continua: BT 91,3%; WBI 94,6% (p=0,23) • Tamaño tumoral <2 vs ≥ 2 cm: BT 93,2%; WBI 94,7% (p=0,14) • Regresión de Cox y Tamaño tumoral como variable continua: descenso estadísticamente significativo de la mortalidad en grupo de BT (HR=0,006, p<0,001) • Regresión de Cox y Tamaño tumoral <2 vs ≥ 2 cm: descenso estadísticamente significativo de la mortalidad en grupo de BT (HR=0,008, p<0,0001) 	Los pacientes tratados con WBI proceden de un periodo anterior a los tratados con BT (1980-2009 vs 2002-2004). No se definen claramente los criterios de inclusión. No se explicita el estadio tumoral de las pacientes. Al analizar el tamaño tumoral como <2 vs ≥ 2 cm, los pacientes tratados con WBI eran significativamente mayores. No se dan datos sobre control local. Los autores mencionan que otros factores que no se controlaron en el estudio, como Her-2 y el estado de los márgenes, pueden afectar a los resultados.

Estudio	Diseño	Seguimiento	Pacientes	Intervención	Resultados	Comentarios
Smith et al. 2012, USA (37)	Estudio de cohortes retrospectivo de base poblacional. Evidencia 2-	Mediana: 3 años	N=92735 <ul style="list-style-type: none"> • WBI: 85783 (92,5%) • BT: 6952 (7,5%) Edad media (años): <ul style="list-style-type: none"> • WBI: 74,8 • BT: 75,1 Criterios de inclusión: mujeres ≥ 67 años con cáncer de mama invasivo, diagnosticado entre 2003 y 2007 y tratadas con tumorectomía y RT en Medicare.	SD	Efectividad: Incidencia de mastectomía subsecuente a los 5 años: BT 3,95%; WBI 2,18% (p<0,001). (Hazard ratio ajustado HRa 2,19, IC 95% 1,84-2,61, p<0,001) Supervivencia global a los 5 años: BT 87,7%; WBI 87,0% (HRa 0,94, IC 95% 0,84-1,05, p=0,26) Seguridad: Complicaciones post-operatorias infecciosas al año: BT 16,2%; WBI 10,3%, p<0,001. (ORa 1,76, IC 95% 1,64-1,88) Complicaciones post-operatorias no infecciosas al año: BT 16,2%; WBI 9,0%, p<0,001. (ORa 2,03, IC 95% 1,89-2,17) Complicaciones a los 5 años: BT 25,0%; WBI 18,8% (p<0,001): <ul style="list-style-type: none"> • Dolor mamario: BT 14,6%; WBI 11,9% (p<0,001) • Necrosis grasa: BT 8,3%; WBI 4,1% (p<0,001) • Fractura de costilla: BT 4,5%; WBI 3,6% (p<0,01) • Neumonitis: BT 0,12%; WBI 0,72% (p<0,001) 	No se especifica el tipo de BT empleada ni las dosis utilizadas. La identificación de cáncer invasivo y tratamiento radioterápico en el registro de Medicare se basó en un algoritmo previamente validado. Las pacientes tratadas con BT tuvieron con más frecuencia afectación de los ganglios linfáticos, recibieron quimioterapia más frecuentemente y se les había realizado con más frecuencia cirugía de los ganglios linfáticos axilares. Se realizó un análisis ajustado por covariables sociodemográficas y relacionadas con el tratamiento. Las diferencias observadas se mantuvieron en el análisis ajustado. El registro empleado no permitió ajustar por variables como estadio tumoral, histología, márgenes quirúrgicos, receptores hormonales o tratamiento hormonal.

Estudio	Diseño	Seguimiento	Pacientes	Intervención	Resultados	Comentarios
Zauls et al. 2012, USA (47)	Estudio de cohortes prospectivo. Evidencia 2-	Mediana: 45 meses	N=459 <ul style="list-style-type: none"> • WBI: 276 (60,1%) • BT: 183 (39,9%) Edad media (años): <ul style="list-style-type: none"> • WBI: 59 • BT: 64 Criterios de inclusión: carcinoma ductal in situ, o cancer de mama invasivo unifocal ≤ 3 cm y ≤ 3 ganglios linfáticos positivos.	BT: MammoSite® 34 Gy/10 f WBI: 45-50 Gy /25 f; boost 10-16 Gy	Efectividad: (estratificada por los grupos ASTRO): Supervivencia global a los 4 años: <ul style="list-style-type: none"> • Grupo Adecuado: BT 95,1%; WBI 85,9% (p=0,38) • Grupo Con Precaución: BT 91,3%; WBI 97,4% (p=0,81) • Grupo No Adecuado: BT 96,7%; WBI 100% (p=0,91) Supervivencia libre de enfermedad a los 4 años: <ul style="list-style-type: none"> • Grupo Adecuado: BT 93,6%; WBI 87,2% (p NS) • Grupo Con Precaución: BT 86,3%; WBI 91,9% (p NS) • Grupo No Adecuado: BT 83,1%; WBI 87,3% (p NS) Recurrencia en el lecho tumoral a los 4 años: BT 2,8%; WBI 4,1% (p=0,98) Otras recurrencias locales a los 4 años: BT 2,4%; WBI 1,5% (p=0,51) Otras recurrencias a los 4 años: BT 7,2%; WBI 5,0% (p=0,971)	No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en cuanto al porcentaje con márgenes positivos. Sin embargo, los pacientes tratados con WBI eran más jóvenes (p=0,004), tuvieron con más frecuencia invasión linfocelular (p=0,0005) y ganglios linfáticos positivos (p<0,0001) y con menos frecuencia receptores de progesterona positivos (p=0,04). También se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la clasificación T (carcinoma ductal in situ, T1, T2) entre los dos grupos (p=0,0003).

Estudio	Diseño	Seguimiento	Pacientes	Intervención	Resultados	Comentarios
Monticciolo et al. 2011, USA (53)	Estudio de cohortes retrospectivo. Evidencia 2-.	SD	N=197 <ul style="list-style-type: none"> • WBI: 100 (51%) • BT: 97 (49%) Cáncer de mama precoz (estadio 0-II) Criterios de inclusión: edad ≥ 45 años, tamaño tumoral ≤ 2 cm o DCIS ≤ 3 cm, márgenes negativos. Las pacientes se emparejaron por edad, tipo de tumor, tamaño y localización.	BT: MammoSite® 33-34 Gy/10 f WBI: 55-60 Gy	Seguridad: Hallazgos de imagen: <ul style="list-style-type: none"> • Seroma: BT 69%; WBI 7% (p<0,0001) • Edema de piel: BT 54%; WBI 47% (p=0,353) • Calcificaciones: BT 10%; WBI 6% (p=0,268) • Necrosis grasa: BT 12%; WBI 6% (p=0,121) Pacientes con complicaciones: BT 36%; WBI 20% (p=0,011) <ul style="list-style-type: none"> • Bulto palpable o doloroso: BT 23,7%; WBI 6% • Infección: BT 13,4%; WBI 4% • Incisión y drenaje: BT 3,1%; WBI 1% • Celulitis: BT 1%; WBI 7% • Calcificaciones que necesitaron biopsia: BT 3,1%; WBI 0%. 	No se especifica el tiempo medio de seguimiento; sólo se indica que se obtuvo una prueba de imagen un mínimo de 5 meses tras el tratamiento. Aunque los autores refieren que emparejaron las pacientes por determinadas variables, no se compararon éstas y otras características de las pacientes, de los tumores y del tratamiento entre los dos grupos. Todos los pacientes tenían pruebas de imagen previas al tratamiento.

Estudio	Diseño	Seguimiento	Pacientes	Intervención	Resultados	Comentarios
Shah et al. 2011, USA (45) Antonucci et al. 2009, USA (58) Vicini et al. 2003, USA (59) Vicini et al. 2001, USA (60)	Estudio de cohortes retrospectivo. Evidencia 2-.	Media: WBI: 14,5 años BT: 10,7 años (p< 0,001)	N=398 <ul style="list-style-type: none"> • WBI: 199 (50%) • BT: 199 (50%) Edad media (años): <ul style="list-style-type: none"> • WBI: 63,5 • BT: 65,2 Cáncer de mama precoz (estadio I-II) Criterios de inclusión: edad > 40 años, carcinoma ductal infiltrante, tamaño tumoral < 3 cm, márgenes negativos (≥2 mm), ≤3 ganglios linfáticos afectados. Las pacientes se emparejaron por edad, tamaño tumoral, estado de los ganglios linfáticos, receptores de estrógenos, uso de tamoxifeno.	BT intersticial: LDR 50 Gy/96 horas (60%) HDR 32 Gy/8 f o 34 Gy/10 f WBI: 60 Gy	Efectividad: Tasa de recurrencia local a los 12 años: BT 5,0%; WBI 3,8% (p=0,40) Tasa de recurrencia regional a los 12 años: BT 1,1%; WBI 0,0% (p=0,15) Tasa de metástasis a distancia a los 12 años: BT 4,5%; WBI 10,1% (p=0,05) Supervivencia libre de enfermedad a los 12 años: BT 91%; WBI 87% (p=0,30) Supervivencia global a los 12 años: BT 71%; WBI 78% (p=0,06) Supervivencia por causa específica a los 12 años: BT 95%; WBI 93% (p=0,28) Resultados cosméticos buenos/excelentes observados en pacientes con seguimiento de ≥ 10 años: BT 98,3% (59/60) Seguridad: (a los 5 años de seguimiento) BT: necrosis grasa asintomática 4%; fibrosis grado II 4%; edema persistente grado I/II 6%	Se han tomado los datos de efectividad con mayor período de seguimiento. Los datos de seguridad proceden de la publicación de 2003. Los pacientes tratados con WBI proceden de un período anterior a los tratados con BT (1980-1997 vs 1993-2001). En el grupo de BT se incluyeron 41 pacientes que no cumplían estrictamente con los criterios de inclusión. No todas las variables que pueden afectar a los resultados estaban equilibradas. Hubo diferencias significativas en cuanto a: grupo de WBI: seguimiento mayor, QT sistémica menos frecuente, terapia hormonal más frecuente, ganglios positivos menos frecuente, márgenes negativos más frecuente. Estas diferencias podrían influir en la tasa de metástasis No se encontraron diferencias significativas en la recurrencia local en el grupo de BT según la clasificación ASTRO.

Estudio	Diseño	Seguimiento	Pacientes	Intervención	Resultados	Comentarios
Ko et al. 2010, USA (52)	Estudio de cohortes retrospectivo. Evidencia 2-.	Media WBI: 21 meses BT: 12,5 meses	N=200 <ul style="list-style-type: none"> • WBI: 100 (50%) • BT: 100 (50%) Edad media (años): <ul style="list-style-type: none"> • WBI: 64 • BT: 63 Cáncer de mama precoz (estadio 0-IIA) Criterios de inclusión: tamaño tumoral ≤ 3 cm, márgenes negativos (≥2 mm), ganglios linfáticos negativos y ausencia de metástasis.	BT: MammoSite® 34 Gy/10 f WBI: 42,4 Gy/ 16 f, 45-50,4 Gy /25 f; boost 15 Gy	Efectividad: Tasa de recurrencia loco-regional: BT 3%; WBI 1% (p=0,62) Seguridad: Fatiga >1: BT 0%; WBI 25% (p< 0,0001) Radiodermatitis >1: BT 8%; WBI 58% (p< 0,0001) Dolor mamario >1: BT 3%; WBI 16% (p=0,003) Dolor mamario >0: BT 38%; WBI 75% (p< 0,0001) Seroma doloroso: BT 21%; WBI 0% (p< 0,0001) Infección: BT 5%; WBI 1% (p=0,21) KPS ≥90: BT 86%; WBI 67% (p=0,002)	Los pacientes tratados con WBI proceden de un período anterior a los tratados con BT (1990-2008 vs 2004-2009). En el grupo de WBI se incluyeron pacientes tratadas con un régimen acelerado. Los pacientes tratados con WBI tuvieron un seguimiento mayor que los tratados con BT. No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a edad, estadio tumoral, receptores de estrógenos y de progesterona y grado histológico. Sin embargo, no se registraron otras variables como uso de hormonoterapia o de quimioterapia. Los autores señalaron que en la categoría de seroma doloroso pudieron haberse incluido algunos pacientes con necrosis grasa.

Estudio	Diseño	Seguimiento	Pacientes	Intervención	Resultados	Comentarios
Wadasadawala et al. 2009, India (51)	Estudio de cohortes retrospectivo. Evidencia 2-.	Mediana: WBI: 51,08 meses BT: 43,05 meses	N=94 <ul style="list-style-type: none"> WBI: 67 (71,3%) BT: 27 (28,8%) Mujeres a las que se les realizó cirugía conservadora de cáncer de mama entre Mayo 2000-Diciembre 2004. Criterios de inclusión: los de la Sociedad Americana de Braquiterapia (edad \geq 45 años, tamaño tumoral \leq 3 cm, márgenes negativos, ganglios linfáticos negativos y no evidencia de componente intraductal extenso.	BT: intersticial LDR, 45 Gy (3,7%) HDR 34 Gy/10 f (96,3%) WBI: 45 Gy/ 25 f; boost 15 Gy/ 6 f	Efectividad: Recurrencia loco-regional: BT 0%; WBI 0% Metástasis a distancia: BT 0%; WBI 7,5% Supervivencia libre de enfermedad: BT 100%; WBI 93,8% (p NS) Supervivencia global: BT 100%; WBI 92,3% Resultados cosméticos buenos o excelentes: BT 88,9%; WBI 56,0% (p=0,003) Seguridad: Fibrosis leve: BT 44,4%; WBI 9,0% (p=0,025) Edema en el brazo: leve BT 3,7%; WBI 3,0%. Moderado BT 0%; WBI 4,5% (p=0,129) Telangiectasias: leve BT 3,7%; WBI 0%. Moderada BT 7,4%; WBI 0% (p=0,025) Necrosis grasa sintomática: BT 3,7%; WBI 3,0% (p=1,0)	Tamaño muestral reducido. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a mayor frecuencia de receptores de estrógenos negativos, de embolia linfovascular y de uso de quimioterapia en el grupo tratado con WBI. También en este grupo la media del tamaño tumoral fue superior.

Estudio	Diseño	Seguimiento	Pacientes	Intervención	Resultados	Comentarios
Ott et al. 2005, Alemania (39)	Estudio de cohortes retrospectivo. Evidencia 2-.	Media de seguimiento clínico: WBI: 35,5 meses BT: 35,0 meses WBI+BT: 37,5 meses	N=85 <ul style="list-style-type: none"> WBI: 30 (35,3%) BT: 33 (66%) WBI+BT: 22 (25,9%) Edad media (años): <ul style="list-style-type: none"> WBI: 59 BT: 52 WBI+BT: 51 años Cáncer de mama precoz (estadio 0-II) Criterios de inclusión: periodos de seguimiento comparables y series de mamografía completas durante el seguimiento	BT intersticial: LDR 49,8 Gy/83 horas (81,8%) HDR 32 Gy/8 f (18,2%) WBI: 48,6-52,2 Gy / 27-29 f; boost 12 Gy (60%) WBI+BT: WBI 48,6-52,2 Gy / 27-29 f; BT boost LDR 12,3 Gy o HDR 10,0 Gy	Seguridad: Necrosis grasa asintomática, evidenciada por mamografía: BT 15,2%; WBI 20,0%; WBI+BT 9,0% (NS) Supervivencia libre de necrosis grasa asintomática a los 3 años: BT 90,0%; WBI 80,0%; WBI+BT 87,5% (NS) Fibrosis palpable (grado 1-2): BT 27,3%; WBI 63,3%; WBI+BT 77,3% (BT vs WBI p<0,001; BT vs WBI+BT p=0,006) Dolor mamarío (grado 1-3): BT 9,1%; WBI 33,3%; WBI+BT 18,2% (BT vs WBI p=0,028)	Tamaño muestral limitado. Los autores no establecen criterios de inclusión claros en cuanto a características de las pacientes y de los tumores. No se indica si hay diferencias estadísticamente significativas en las características de las pacientes y de los tumores entre los grupos. Los autores mencionan un desequilibrio en el uso de quimioterapia sistémica (BT 6,1%; WBI 32,2%, WBI+BT 68,2%) que podría haber influido en las diferencias en la incidencia de fibrosis.

Estudio	Diseño	Seguimiento	Pacientes	Intervención	Resultados	Comentarios
King et al. 2000, USA (49)	Estudio de cohortes retrospectivo. Evidencia 2-.	Mediana: WBI: 74 meses BT: 75 meses	N=144 <ul style="list-style-type: none"> • WBI: 94 (65,3%) • BT: 50 (34,7%) Edad media (años): <ul style="list-style-type: none"> • WBI: 56,9 • BT: 63,0 Cáncer de mama precoz (estado 0-II) Criterios de inclusión: tumor intraductal o invasivo, tamaño tumoral ≤4 cm, márgenes negativos, ≤3 ganglios linfáticos afectados.	BT intersticial: LDR 45 Gy/96 horas HDR 32 Gy/8 f WBI: elección de dosis individualizada a cada paciente	Efectividad: Recurrencia loco-regional: BT 8%; WBI 5% (p=0,23) Recurrencia en la mama: BT 2%; WBI 5% (p=0,24) Recurrencia en los ganglios regionales: BT 6%; WBI 0% (p=0,04) Supervivencia libre de enfermedad: BT 88%; WBI 92%. Resultados cosméticos excelentes /buenos (a una mediana de seguimiento de 20 meses): BT 75%; WBI 84% (NS) Seguridad: Complicaciones grado I y II: BT 22%; WBI 80% (p<0,001). BT: eritema, descamación, telangetasias, dolor y fibrosis. WBI: eritema, descamación, decoloración, hiperpigmentación, dolor, retracción, fibrosis. Complicaciones grado III: BT 8%; WBI 5% (NS) BT: 1 hematoma, 1 seroma infectado, 2 necrosis grasa. WBI: 3 abscesos, 1 hematoma, 1 dehiscencia de la herida.	Las pacientes tratadas con BT eran de mayor edad y presentaban con mayor frecuencia cáncer invasivo. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en cuanto a tamaño tumoral, afectación de los ganglios, grado histológico, componente de carcinoma extensivo intraductal, uso de quimioterapia, uso de tamoxifeno. Se incluyeron tumores de mayor tamaño tumoral que en la mayoría de los estudios. La información sobre las características de la WBI es inadecuada. Para la evaluación de los resultados cosméticos, las pacientes se emparejaron por estadio tumoral, tamaño tumoral y tamaño de la mama.

Anexo 5. Tablas de evidencia - Evaluaciones económicas

Estudio	Opciones objeto de la comparación	Modelo	Fuente de los datos de efectividad	Fuente de los datos de costes	Estimación de los efectos en salud	Resultados		Comentarios
						Costes	Coste/Efectividad	
Sher et al. 2009, USA (31)	APBI (radioterapia de haz externo y MammoSite®) WBI	Coste-utilidad. Modelo de Markov. Cohorte de mujeres de 55 años con cáncer de mama estadio I (pT1N0) y receptores para estrógenos positivos, tras la tumorectomía. Horizonte temporal: 15 años. Tasa de descuento anual para costes y resultados en salud: 3% Perspectiva de la sociedad. Análisis de sensibilidad probabilístico.	Datos sobre efectividad y recurrencia de APBI procedentes de ensayos fase I y II no controlados.	Artículo previamente publicado (Suh et al. 2005) y <i>Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program del National Cancer Institute de EEUU</i>	Hazard ratio (HR) (APBI en relación a WBI) de recurrencia local: 1. HR de recurrencia no local: 0-5 años 3. 6-15 años: 1. AVAC. Utilidades obtenidas de artículos publicados. Se empleó la misma utilidad para el período de tiempo tras los distintos tipos de tratamiento radioterápico.	<ul style="list-style-type: none"> • APBI-haz externo: 7.900\$ • APBI- MammoSite®: 18.800\$ • WBI: 11.190\$ 	ICER de WBI comparado con APBI-haz externo: 630.000\$/AVAC. APBI- MammoSite®: opción dominada por WBI	Se realizó análisis de sensibilidad para los valores de los Hazard ratio de recurrencia y de las utilidades. APBI-haz externo fue la opción más coste-efectiva en el análisis de sensibilidad y en diferentes escenarios de disposición de pagar desde la perspectiva de la sociedad. MammoSite® se mantuvo como una opción no coste-efectiva, salvo que su utilidad fuera significativamente superior a WBI.

Estudio	Opciones objeto de la comparación	Modelo	Fuente de los datos de efectividad	Fuente de los datos de costes	Estimación de los efectos en salud	Resultados		Comentarios
						Costes	Coste/Efectividad	
Suh et al. 2005, USA (36)	WBI+boost (60 Gy/30 f); WBI (50 Gy / 25 f); AWBI (42,5 Gy /16 f); WBI con IMRT (60 Gy / 30 f); APBI MammoSite® (34 Gy /10f); APBI con BT intersticial HDR (34 Gy / 10 f); APBI 3D-CRT (38,5 Gy/ 10f); APBI con IMRT (38,5 Gy/ 10f)	Comparación de costes. Se modelizó el tratamiento para una mujer de 60 años con cáncer de mama estadio I en tratamiento ambulatorio en un hospital. Perspectiva de la sociedad. Análisis de sensibilidad sobre variaciones en la distancia al centro de tratamiento, y factores asociados a la administración del tratamiento.	No se incluyen datos de efectividad, por tratarse de un estudio de comparación de costes.	<i>Medicare Fee Schedule</i> del año 2003	No se incluyen estimaciones de los efectos en salud, por tratarse de un estudio de comparación de costes	<ul style="list-style-type: none"> • Perspectiva de la sociedad: • AWBI: 6.100\$ • APBI 3D-CRT: 7.700\$ • WBI: 8.500\$ • APBI IMRT: 9.700\$ • WBI+ boost: 10.900\$ • APBI BT intersticial: 17.300\$ • APBI MammoSite®: 18.300\$ • WBI IMRT: 19.300\$ 	SD	Los costes asociados al paciente se basaron en asunciones sobre la distancia al centro de tratamiento, el tiempo empleado y el coste del transporte. No se hicieron asunciones sobre la equivalencia de los tratamientos. Los costes médicos directos dominaron la diferencia de costes entre las alternativas. APBI 3D-CRT resultó el tratamiento menos caro desde la perspectiva del pagador. Las técnicas de APBI se asociaron a los menores costes para el paciente.

Estudio	Opciones objeto de la comparación	Modelo	Fuente de los datos de efectividad	Fuente de los datos de costes	Estimación de los efectos en salud	Resultados		Comentarios
						Costes	Coste/Efectividad	
Konski et al. 2004, USA (35)	WBI con RT externa; APBI con 3D-CRT; APBI con IMRT; APBI con MammoSite® (HDR, 10 fracciones)	Minimización de costes. Tratamiento ambulatorio. Perspectiva del pagador. Análisis de sensibilidad que evaluó el tratamiento hospitalario.	No se incluyen datos de efectividad, por tratarse de un estudio de minimización de costes.	Centers for Medicare & Medicaid Services	No se incluyen datos de efectividad, por tratarse de un estudio de minimización de costes.	<ul style="list-style-type: none"> • APBI con 3D-CRT: 4.533\$ • WBI con RT externa: 6.542\$ • APBI con IMRT: 10.872\$ • APBI con MammoSite®: 14.505\$ 	SD	Se asumió igual efectividad de las distintas alternativas de tratamiento.

Bibliografía

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
2. Pollán M, García-mendizabal MJ, Pérez Gómez B, Aragonés N, Lope V, Pastor R, et al. Situación epidemiológica del cáncer de mama en España. *Psicooncología*. [Cáncer de mama; Incidencia; Mortalidad; Distribución geográfica; Supervivencia; España]. 2007;4(2-3):231-48.
3. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la Causa de Muerte, Año 2012: INE2014.
4. Edge S, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. *AJCC Cancer Staging Manual*. New York: Springer; 2010.
5. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002 Oct 17;347(16):1233-41.
6. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med*. 2002 Oct 17;347(16):1227-32.
7. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol*. 2007 Aug 1;25(22):3259-65.
8. Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, 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*. 2011 Nov 12;378(9804):1707-16.
9. Athas WF, Adams-Cameron M, Hunt WC, Amir-Fazli A, Key CR. Travel distance to radiation therapy and receipt of radiotherapy following breast-conserving surgery. *J Natl Cancer Inst*. 2000 Feb 2;92(3):269-71.
10. Joslyn SA. Radiation therapy and patient age in the survival from early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999 Jul 1;44(4):821-6.
11. Veronesi U, Luini A, Del Vecchio M, Greco M, Galimberti V, Merson M, et al. Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast. *N Engl J Med*. 1993 Jun 3;328(22):1587-91.

12. Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, Haffty BG, Hahn CA, Hardenbergh PH, et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Jul 15;74(4):987-1001.
13. Polgar C, Van Limbergen E, Potter R, Kovacs G, Polo A, Lyczek J, et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Europeen de Curietherapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiother Oncol*. 2010 Mar;94(3):264-73.
14. Rodriguez-Spiteri Sagredo N, Martinez Regueira F, Olartecoechea Linaje B, Arredondo Chaves J, Cambeiro Vazquez M, Pina Insausti LJ, et al. [Accelerated partial breast irradiation with multicatheters during breast conserving surgery for cancer]. *Cir Esp*. 2013 Oct;91(8):490-5.
15. Shaitelman SF, Khan AJ, Woodward WA, Arthur DW, Cuttino LW, Bloom ES, et al. Shortened radiation therapy schedules for early-stage breast cancer: a review of hypofractionated whole-breast irradiation and accelerated partial breast irradiation. *Breast J*. 2014 Mar-Apr;20(2):131-46.
16. Mouw KW, Harris JR. Irradiation in early-stage breast cancer: conventional whole-breast, accelerated partial-breast, and accelerated whole-breast strategies compared. *Oncology (Williston Park)*. 2012 Sep;26(9):820-30.
17. Stewart AJ, Khan AJ, Devlin PM. Partial breast irradiation: a review of techniques and indications. *Br J Radiol*. 2010 May;83(989):369-78.
18. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, Coquard R, Montbarbon X, Ardiet JM, et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol*. 1997 Mar;15(3):963-8.
19. Smith BD, Bentzen SM, Correa CR, Hahn CA, Hardenbergh PH, Ibbott GS, et al. Fractionation for whole breast irradiation: an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Sep 1;81(1):59-68.
20. Bensaleh S, Bezak E, Borg M. Review of MammoSite brachytherapy: advantages, disadvantages and clinical outcomes. *Acta Oncol*. 2009;48(4):487-94.
21. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SGIN 50: A guideline developers' handbook 2011.
22. Blue Cross and Blue Shield Association Technology Evaluation Center (TEC). Brachytherapy for accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery for early stage breast cancer 2003.

23. Blue Cross and Blue Shield Association Technology Evaluation Center (TEC). Accelerated partial breast irradiation as sole radiotherapy after breast-conserving surgery for early stage breast cancer 2007.
24. Blue Cross and Blue Shield Association Technology Evaluation Center (TEC). Accelerated radiotherapy after breast-conserving surgery for early stage breast cancer 2009.
25. Hayes, Inc. Brachytherapy for breast cancer HAYES, Inc2007.
26. Hayes, Inc. Brachytherapy for breast cancer HAYES, Inc2011.
27. Hayes, Inc. Xofigo Axxent eBx electronic brachytherapy system (iCAD Inc.) for early-stage breast cancer: HAYES, Inc2012.
28. Lehman M, Hickey BE, Francis DP, See AM. Partial breast irradiation for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;6:CD007077.
29. Kong L, Cheng J, Ding X, Li B, Zhang J, Li H, et al. Efficacy and safety of accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery: a meta-analysis of published comparative studies *Breast J.* 2014;20(2):116-24.
30. Ye XP, Bao S, Guo LY, Wang XH, Ma YP, Zhang W, et al. Accelerated partial breast irradiation for breast cancer: a meta-analysis *Transl Oncol.* 2013;6(6):619-27.
31. Sher DJ, Wittenberg E, Suh WW, Taghian AG, Punglia RS. Partial-breast irradiation versus whole-breast irradiation for early-stage breast cancer: a cost-effectiveness analysis *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74(2):440-6.
32. Gonzalez A, Atienza G. Tratamiento del cáncer de mama de estadio inicial mediante cirugía conservadora y braquiterapia con balón intracavitario. Santiago de Compostela: Consellería de Sanidade, Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t2010.
33. Kelly J, Thompson L. The clinical and cost effectiveness of the use of brachytherapy to treat breast cancer: NHS Quality Improvement Scotland (NHS QIS)2011.
34. Blue Cross and Blue Shield Association Technology Evaluation Center (TEC). Accelerated radiotherapy after breast-conserving surgery for early stage breast cancer 2012.
35. Konski AA. Will partial breast irradiation be a cost-effective alternative to whole breast irradiation in the treatment of early-stage breast cancer? *Community Oncology.* 2004;1(2):93-7.
36. Suh WW, Pierce LJ, Vicini FA, Hayman JA. A cost comparison analysis of partial versus whole-breast irradiation after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Jul 1;62(3):790-6.

37. Smith GL, Xu Y, Buchholz TA, Giordano SH, Jiang J, Shih YC, et al. Association between treatment with brachytherapy vs whole-breast irradiation and subsequent mastectomy, complications, and survival among older women with invasive breast cancer. *JAMA*. 2012 May 2;307(17):1827-37.
38. Presley CJ, Soulos PR, Herrin J, Roberts KB, Yu JB, Killelea B, et al. Patterns of use and short-term complications of breast brachytherapy in the national medicare population from 2008-2009. *J Clin Oncol*. 2012 Dec 10;30(35):4302-7.
39. Ott OJ, Schulz-Wendtland R, Uter W, Pfahlberg A, Beckmann MW, Sauer R, et al. Fat necrosis after conserving surgery and interstitial brachytherapy and/or external-beam irradiation in women with breast cancer. *Strahlenther Onkol*. 2005 Oct;181(10):638-44.
40. Lovey K, Fodor J, Major T, Szabo E, Orosz Z, Sulyok Z, et al. Fat necrosis after partial-breast irradiation with brachytherapy or electron irradiation versus standard whole-breast radiotherapy--4-year results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Nov 1;69(3):724-31.
41. Polgar C, Fodor J, Major T, Nemeth G, Lovey K, Orosz Z, et al. Breast-conserving treatment with partial or whole breast irradiation for low-risk invasive breast carcinoma--5-year results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Nov 1;69(3):694-702.
42. Polgar C, Fodor J, Major T, Sulyok Z, Kasler M. Breast-conserving therapy with partial or whole breast irradiation: ten-year results of the Budapest randomized trial. *Radiother Oncol*. 2013 Aug;108(2):197-202.
43. Polgar C, Major T, Fodor J, Nemeth G, Orosz Z, Sulyok Z, et al. High-dose-rate brachytherapy alone versus whole breast radiotherapy with or without tumor bed boost after breast-conserving surgery: seven-year results of a comparative study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Nov 15;60(4):1173-81.
44. Polgar C, Sulyok Z, Fodor J, Orosz Z, Major T, Takacsi-Nagy Z, et al. Sole brachytherapy of the tumor bed after conservative surgery for T1 breast cancer: Five-year results of a phase I-II study and initial findings of a randomized phase III trial. *Journal of Surgical Oncology*. 2002;80(3):121-8.
45. Shah C, Antonucci JV, Wilkinson JB, Wallace M, Ghilezan M, Chen P, et al. Twelve-year clinical outcomes and patterns of failure with accelerated partial breast irradiation versus whole-breast irradiation: results of a matched-pair analysis. *Radiother Oncol*. 2011 Aug;100(2):210-4.
46. Rosenkranz KM, Tsui E, McCabe EB, Gui J, Underhill K, Barth RJ, Jr. Increased rates of long-term complications after MammoSite brachytherapy compared with whole breast radiation therapy. *J Am Coll Surg*. 2013 Sep;217(3):497-502.

47. Zauls AJ, Watkins JM, Wahlquist AE, Brackett NC, 3rd, Agüero EG, Baker MK, et al. Outcomes in women treated with MammoSite brachytherapy or whole breast irradiation stratified by ASTRO Accelerated Partial Breast Irradiation Consensus Statement Groups. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Jan 1;82(1):21-9.
48. Ferraro DJ, Garsa AA, DeWees TA, Margenthaler JA, Naughton M, Aft R, et al. Comparison of accelerated partial breast irradiation via multicatheter interstitial brachytherapy versus whole breast radiation. *Radiat Oncol.* 2012;7:53.
49. King TA, Bolton JS, Kuske RR, Fuhrman GM, Scroggins TG, Jiang XZ. Long-term results of wide-field brachytherapy as the sole method of radiation therapy after segmental mastectomy for T(is,1,2) breast cancer. *Am J Surg.* 2000 Oct;180(4):299-304.
50. Shah C, Wilkinson JB, Lyden M, Mbah A, Keisch M, Beitsch P, et al. Comparison of survival and regional failure between accelerated partial breast irradiation and whole breast irradiation. *Brachytherapy.* 2012 Jul-Aug;11(4):311-5.
51. Wadasadawala T, Sarin R, Budrukkar A, Jalali R, Munshi A, Badwe R. Accelerated partial-breast irradiation vs conventional whole-breast radiotherapy in early breast cancer: a case-control study of disease control, cosmesis, and complications. *J Cancer Res Ther.* 2009 Apr-Jun;5(2):93-101.
52. Ko EC, Koprowski CD, Dickson-Witmer D, Penman E, Sorensen M, Hanlon AL, et al. Partial vs. whole breast irradiation in a community hospital: a retrospective cohort analysis of 200 patients. *Brachytherapy.* 2010 Jul-Sep;9(3):248-53.
53. Monticciolo DL, Biggs K, Gist AK, Sinclair ST, Hajdik RL, Nipper ML, et al. Breast conserving therapy with accelerated partial breast versus external beam whole breast irradiation: comparison of imaging sequela and complications in a matched population. *Breast J.* 2011 Mar-Apr;17(2):187-90.
54. Albuquerque K, Tell D, Lobo P, Millbrandt L, Mathews HL, Janusek LW. Impact of partial versus whole breast radiation therapy on fatigue, perceived stress, quality of life and natural killer cell activity in women with breast cancer. *BMC Cancer.* 2012;12:251.
55. Fisher B, Bryant J, Dignam JJ, Wickerham DL, Mamounas EP, Fisher ER, et al. Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less. *J Clin Oncol.* 2002 Oct 15;20(20):4141-9.

56. Liljegren G, Holmberg L, Adami HO, Westman G, Graffman S, Bergh J. Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: five-year results of a randomized trial. Uppsala-Orebro Breast Cancer Study Group. *J Natl Cancer Inst.* 1994 May 4;86(9):717-22.
57. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, 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 Dec 17;366(9503):2087-106.
58. Antonucci JV, Wallace M, Goldstein NS, Kestin L, Chen P, Benitez P, et al. Differences in patterns of failure in patients treated with accelerated partial breast irradiation versus whole-breast irradiation: a matched-pair analysis with 10-year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Jun 1;74(2):447-52.
59. Vicini FA, Kestin L, Chen P, Benitez P, Goldstein NS, Martinez A. Limited-field radiation therapy in the management of early-stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003 Aug 20;95(16):1205-10.
60. Vicini FA, Baglan KL, Kestin LL, Mitchell C, Chen PY, Frazier RC, et al. Accelerated treatment of breast cancer. *J Clin Oncol.* 2001 Apr 1;19(7):1993-2001.

