

REVISIONES

EFECTIVIDAD Y TOXICIDAD DE RADIOTERAPIA TRIDIMENSIONAL VERSUS BIDIMENSIONAL TRAS CIRUGÍA DE CÁNCER DE MAMA TEMPRANO

Effectiveness and Toxicity of Three- Versus Two-Dimensional Radiation Therapy after Early Breast Cancer Surgery

Roberto Lede,² Pablo Copertari,¹ Norberto Barabini,¹ Virgilio Petrunaro¹

¹ Programa de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT).

² Maestría de Investigación Clínica Farmacológica de la Universidad Abierta Interamericana, Buenos Aires.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la principal causa de muerte por cáncer en mujeres. En Argentina la incidencia es de 74/100.000 por año. En el mundo hay 1,2 millones de nuevos casos y 500.000 muertes anuales. La relación mortalidad/incidencia está directamente asociada al estado de desarrollo: es de 0,25-0,30 en los países desarrollados y de aproximadamente 0,50 en los países más pobres.^{1,2}

El tratamiento estándar con cirugía conservadora o tumorectomía seguida de radioterapia (RT) adyuvante ha demostrado que disminuye el riesgo de recidiva y mejora la supervivencia libre de enfermedad y global.³ Las ventajas de esta modalidad de tratamiento en términos de sobrevida pueden verse limitadas por la toxicidad de la radiación sobre los tejidos sanos y los órganos adyacentes al tumor. Los campos suministrados por los sistemas de colimación estándar bidimensional (2D), basados en la estimación de la zona de tratamiento a partir de la radiología convencional, producen una irradiación innecesaria en un volumen importante de tejido sano.⁴ El desarrollo de sistemas de planificación y cálculo del tratamiento con imágenes tridimensionales y las nuevas técnicas de generación de radiación permitieron lograr la radioterapia tridimensional conformada (3D-RTC), que ajusta y entrega con alta precisión la dosis prescrita, preservando mejor los tejidos sanos adyacentes, escalando la dosis en el volumen blanco para aumentar el control tumoral y disminuyendo la toxicidad tardía.⁵⁻⁶⁻⁷

OBJETIVOS

El estudio apuntó a evaluar la evidencia disponible sobre la efectividad y la toxicidad cardíaca y pulmonar de la 3D-CRT en el volumen mamario (derecho o izquierdo), comparando con la radioterapia convencional bidimensional (2D-RT) en pacientes con cáncer de mama temprano previamente tratados con cirugía conservadora. De manera particular, se propuso evaluar la recidiva loco-regional, la mortalidad específica, la mortalidad global, la toxicidad tardía y la mortalidad tardía por enfermedad pulmonar o cardíaca.

BÚSQUEDA Y ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA

La búsqueda se realizó (última revisión 30/04/2013) en buscadores genéricos, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y en las siguientes bases de datos bibliográficas: (Cochrane, Medline, Trip Database, Lilacs, Dare, NHS-Nice, Sign, Guiasalud, Aetna, Cigna). Para la estrategia de búsqueda se utilizaron las siguientes palabras clave: ("Radiotherapy, Conformal" [Mesh]) AND "Breast Neoplasms" [Mesh] AND Humans [Mesh] AND Early Breast Cancer AND radiotherapy AND radiation therapy.

Los artículos fueron evaluados metodológicamente mediante los instrumentos de valoración crítica propuestos por el *Centre for Evidence Based Medicine* (CEBM).⁸ La fuerza de la recomendación asistencial se evaluó de acuerdo con el sistema GRADE.⁹

CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD DE LOS ESTUDIOS

- Efectividad

Se incluyeron revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados aleatorizados y evaluaciones de tecnologías sanitarias y económicas con textos en inglés, español, portugués, francés ó italiano, acceso a texto completo, fecha de publicación entre enero de 2004 y abril de 2013 y puntos finales siguientes: recaída loco-regional, mortalidad por cáncer de mama (específica) y mortalidad global.

- Toxicidad

Se incluyeron estudios analíticos de cohorte y caso-control de buena calidad con las mismas condiciones anteriores y los puntos finales siguientes: mortalidad y morbilidad cardíaca y pulmonar por toxicidad luego de cirugía conservadora de cáncer de mama.

RESULTADOS

El Metanálisis (MA) considerado¹⁰ incluyó 17 estudios iniciados antes de 2000 (sin especificaciones respecto a la modalidad de RT utilizada). (Figura 1)

EFICACIA DE LA RT

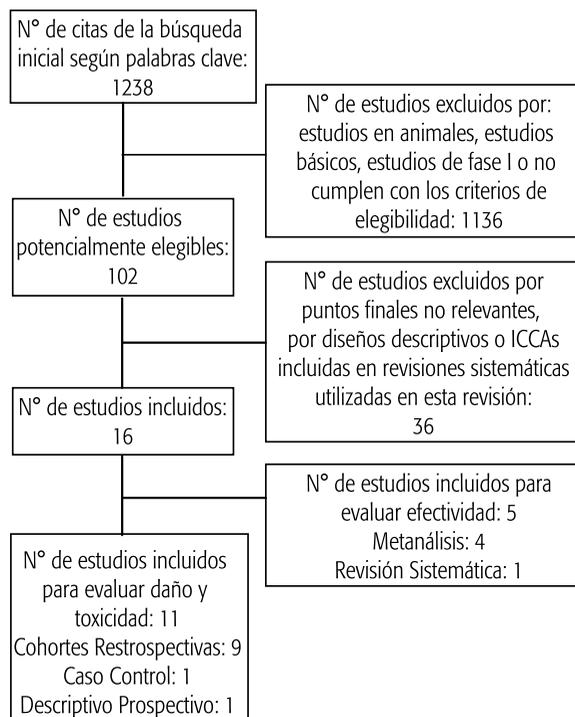
- Recurrencia loco-regional (RLR) a los 10 años: La RT redujo el riesgo absoluto de la primera recurrencia del 35 al 19,3%, es decir, una Reducción Absoluta de Riesgo (RAR) 15,7% (IC95%: 13,3-17,7).
- Mortalidad por cáncer de mama a los 15 años: La RT redujo el riesgo absoluto del 25,2% al 21,4%, es decir, una RAR 3,8% (IC95%: 1,6-6,0).
- Mortalidad por otras causas a los 15 años: Las diferencias absolutas halladas no fueron significativas: 3% (IC95%: 0,6-4,2). (Figura 2)

De acuerdo con los resultados de este MA, la RT adyuvante después de la cirugía conservadora disminuyó a la mitad la tasa anual de RLR y redujo seis veces la tasa anual de muerte por cáncer de mama. Proporcionalmente, estos efectos variaron poco en los distintos subgrupos estudiados. La RT evitó una muerte por cáncer de mama por cada cuatro recidivas prevenidas.

TOXICIDAD

La mayoría de los estudios incluidos sobre toxicidad fueron de cohortes retrospectivas.¹¹⁻¹²⁻¹³⁻¹⁴⁻¹⁵⁻¹⁶⁻¹⁷⁻¹⁸⁻¹⁹ Además, hubo un estudio caso-control²⁰ y otro descriptivo prospectivo.²¹ Los tamaños muestrales fueron adecuados; algunos superaron las 550.000 pacientes. Los períodos de tiempo analizados se extendieron desde 1954 hasta 2009, lo que permitió observar cómo se fueron modificando los resultados de los puntos finales duros, según las diferentes técnicas de RT empleadas, pasando también por un período de transición con el uso concurrente de la RT convencional y la RT 3D.

Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de los estudios



Fuente: Elaboración propia

Los efectos colaterales precoces de la RT incluyeron fatiga, edema de la mama, eritema e irritación de la piel.²² También hubo dolor local, resultado cosmético subóptimo por fibrosis o telangiectasias, edema de miembro superior y plexopatía braquial.²³

TOXICIDAD CARDÍACA

• Enfermedad isquémica del miocardio
La toxicidad cardíaca depende del volumen de corazón irradiado y de la dosis recibida. Entre todos los efectos adversos cardíacos, el más temido es la enfermedad isquémica del miocardio por lesión de las arterias coronarias, como resultado de la irradiación de la región epicárdica. La más afectada es la coronaria descendente anterior izquierda.

La aparición de signos de isquemia miocárdica, en sus diferentes grados de severidad, se observaba en un 25% de las pacientes con cáncer de la mama izquierda que habían sido tratadas con RT convencional. La afección tumoral en dicha mama constituía el principal factor de riesgo cardiovascular independiente antes de 1980.²²

Observando los defectos de perfusión y la motilidad parietal a dos años de la RT en pacientes irradiadas del lado izquierdo, se constató lo siguiente: si el volumen irradiado del ventrículo izquierdo era inferior al 5%, los defectos aparecían en el 10-20% de las pacientes; si el volumen era mayor al 5%, alcanzaba al 50-60% de las pacientes.¹⁹ Con respecto a las dosis recibidas, Darby¹⁸ demostró un incremento del riesgo de eventos coronarios mayor al 7,4% (2,9 %-14,5%) por cada Gy recibido. El riesgo incremental de eventos coronarios mayores calculado con respecto a radiación cero resultó menor al 10% hasta 2 Gy; 30% de 2 a 4 Gy, 40% de 5 a 9 Gy y 116% con 10 Gy o más.

Según lo analizado, la posibilidad de contraer una enfermedad isquémica dependía también de los factores de riesgo presentes al inicio del tratamiento con RT y su control posterior, y las mujeres con factores de riesgo tenían un 50% más de probabilidades de desarrollar una enfermedad coronaria.

Comparado con las técnicas 2D, el volumen de miocardio expuesto en los campos de irradiación 3D era mucho menor.²² Patt no observó un incremento en la morbilidad cardíaca hasta los 15 años luego de la aplicación de técnicas modernas de RT adyuvante.¹³ En un seguimiento extendido por 9,5 años, no encontró diferencias entre mama izquierda y derecha en términos de hospitalización por enfermedad isquémica, valvular, trastornos de conducción o Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC). Otras manifestaciones de toxicidad cardíaca poco frecuentes fueron fibrosis endomiocárdica, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia valvular y trastornos de la conducción.²⁵

• Mortalidad

Un MA publicado en 1987 comparó la mastectomía con y sin RT, y mostró un aumento de mortalidad en el grupo irradiado a partir de los 10 años del tratamiento.²⁶ Revisiones posteriores a estos estudios y nuevas series con reporte de toxicidad establecieron que el efecto aparecía en las series

más antiguas y en pacientes con cáncer de mama izquierda en las que el miocardio había recibido altas dosis de radiación, ocasionando un exceso de mortalidad cardiovascular.²⁷ Los ensayos más recientes, con técnicas que reducen la irradiación del corazón, mostraron la desaparición de ese riesgo e hicieron más evidente el beneficio de la RT en la sobrevida global.^{11-12,23}

En los estudios comparados sobre pacientes tratadas por cáncer de mama izquierda o derecha, irradiadas entre 1970 y 1985, el aumento del riesgo de la mortalidad cardiovascular osciló entre el 25% y el 50% a 10 años, y prácticamente se duplicó a 20 años. La comparación de los resultados de mortalidad cardiovascular según lateralidad del tumor en el período 1983-1992 (que podría considerarse de transición entre la RT 2D y 3D) reveló que el incremento de la mortalidad seguía siendo mayor en las irradiadas en la mama izquierda, aunque se atenuaba con respecto al período analizado anteriormente. Giordano observó que luego de 1979, por cada año de sobrevida, el riesgo de morir por enfermedad isquémica para las mujeres irradiadas en su mama izquierda disminuía un 6% si se comparaba con las tratadas en su mama derecha.¹¹ Después de 1988, el riesgo a 12 años de muerte se igualaba entre izquierda y derecha. Darby también notó una reducción progresiva del riesgo de mortalidad cardiovascular y verificó que se iba igualando acorde a la lateralidad del tumor a partir de 1983.¹² Las consecuencias resultaron diferentes para las irradiadas luego de 1993. Con un seguimiento de entre 10 y 19 años para mujeres irradiadas desde esa fecha en adelante, Henson no encontró una diferencia de mortalidad cardiovascular al comparar los tratamientos de mama izquierda y derecha.¹⁹ (Figura 3)

El exceso de mortalidad con respecto a la población general observado en los estudios tempranos de RT post-mastectomía estuvo vinculado en gran medida a la toxicidad derivada de técnicas que hoy se desaconsejan.^{28,29}

TOXICIDAD PULMONAR

La incidencia de neumonitis actínica³⁰ fue baja: osciló entre el 1% y el 5%.³¹ El riesgo aumentó en función del incremento del volumen pulmonar irradiado, el tratamiento de la región supraclavicular, axilar o de la cadena mamaria interna y el uso de quimioterapia concurrente comparada con la secuencial (8,8% frente a 1,3%, en una serie).³²

CÁNCERES INDUCIDOS POR LA RT LOCO-REGIONAL

Según los estudios analizados, los cánceres potencialmente inducidos por la RT loco-regional pueden ser el cáncer de mama contralateral y otros no primarios de mama, como sarcomas, pulmón, esófago y leucemias.³³ Se observó que todos ellos eran raros y que el exceso de riesgo con respecto a la población general era cercano al 1%.³⁴⁻³⁵

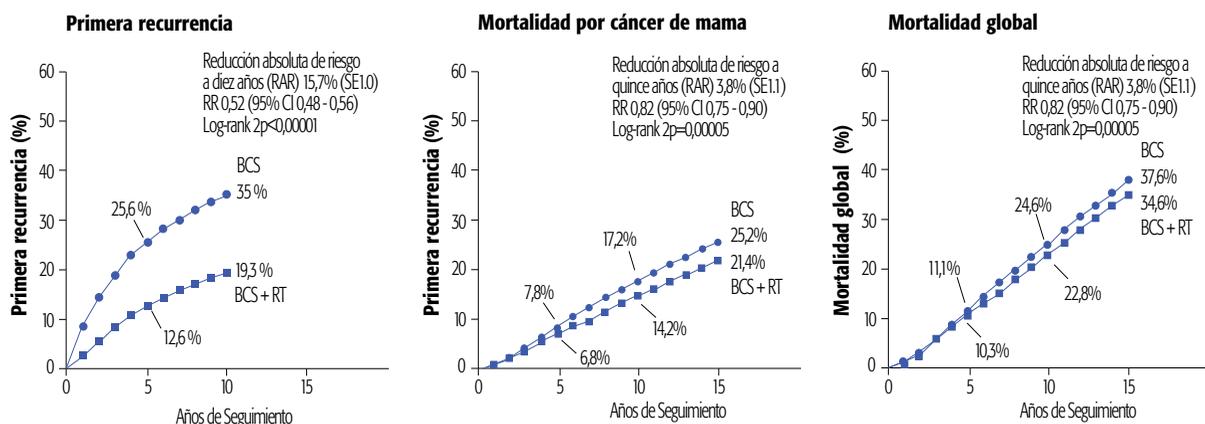
• Cáncer de pulmón

En tres estudios realizados en mujeres tratadas con RT por cáncer de mama, que habían sobrevivido 10 o más años, la incidencia era baja: 9 casos cada 10.000.³⁶⁻³⁸ Henson mostró que la mortalidad por cáncer de pulmón acorde a la lateralidad (ipsi o contralateral) iba descendiendo hasta no diferir de los casos que habían sido tratados hacia menos de 19 años; así, sugería que la transición de la técnica de RT podía ser un factor de peso en el debilitamiento de esa relación.¹⁹ (Figura 4)

La menor dosis recibida por los órganos en riesgo puede atribuirse a los nuevos métodos de RT y a que desde 1983 se fue reduciendo la irradiación de la cadena mamaria interna. En 1980 se realizaba aproximadamente en el 62% de los casos; a partir de 1990, sólo en el 1%.²⁶

Por su parte, en pacientes del estudio NSABP B-06,³⁸⁻³⁹ no se detectaron diferencias significativas en la incidencia de cáncer de pulmón a largo plazo luego de cirugía conservadora entre las que habían recibido RT o cirugía sola (1,7% frente a 1,4%).

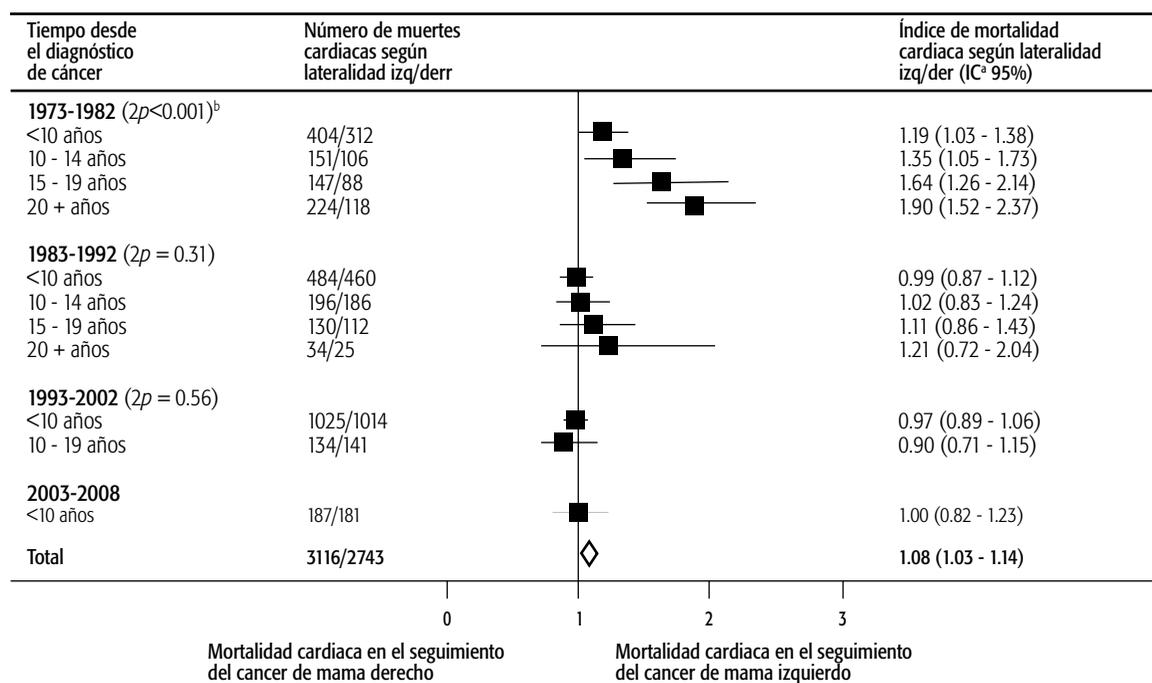
Figura 2. Efecto de la radioterapia (RT) luego de cirugía de mama conservadora (BCS) sobre el riesgo de la primera recurrencia (loco-regional o a distancia) a 10 años y sobre el riesgo a 15 años de muerte por cáncer de mama o por cualquier causa en 10.801 mujeres (67% con ganglios negativos). Datos procedentes de 17 ensayos clínicos. RR: índice de riesgo. Los RR presentados abarca todo el tiempo de seguimiento disponible.



Fuente: 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. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Lancet 2011; 378: 1707-16.

[La traducción de las figuras 2, 3 y 4 pertenece a los autores de este artículo]

Figura 3. Índice de mortalidad por causa cardíaca según lateralidad (izquierdo vs. derecho) del cáncer de mama en mujeres tratadas con radioterapia, presentado según período calendario del diagnóstico y tiempo (en años) transcurridos desde el diagnóstico en cada período.

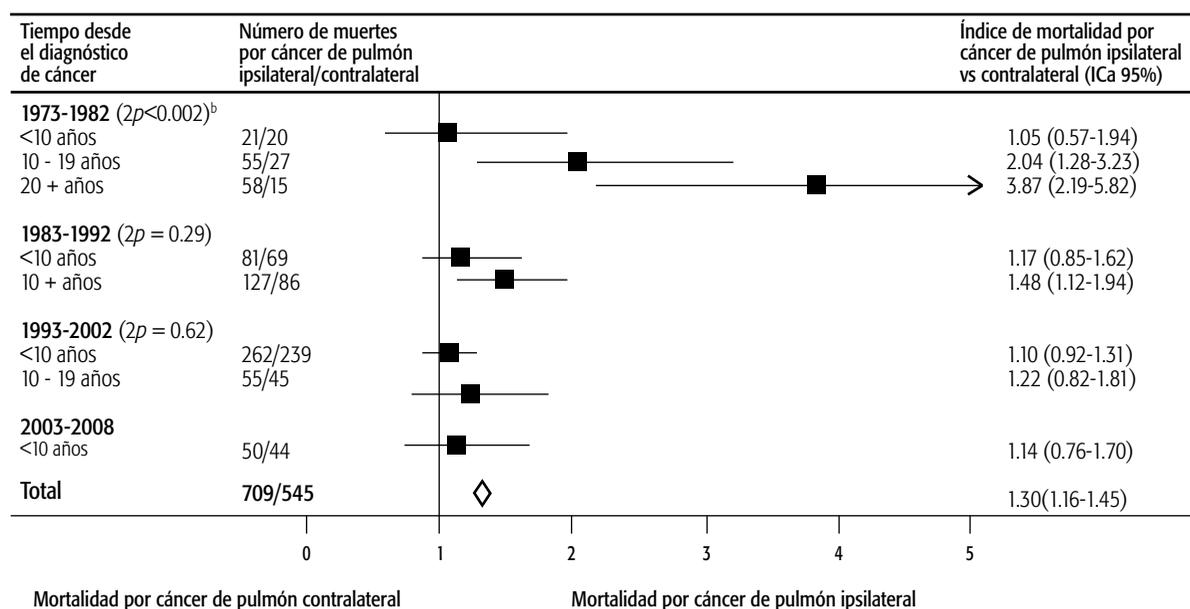


^a IC: intervalo de confianza

^b $2p$ para tendencia entre categorías de tiempo desde el diagnóstico

Fuente: Radiation-related mortality from heart disease and lung cancer more than 20 years after radiotherapy for breast cancer. K E Henson, P McGale, C Taylor and S C Darby. British Journal of Cancer (2013) 108, 179–182 | doi: 10.1038/bjc.2012.575

Figura 4. Índice de mortalidad por cáncer de pulmón, homo y contralateral, en mujeres tratadas con radioterapia presentado según período calendario del diagnóstico y tiempo (en años) transcurridos desde el diagnóstico en cada período.



^a IC: intervalo de confianza

^b $2p$ para tendencia entre categorías de tiempo desde el diagnóstico

Fuente: Radiation-related mortality from heart disease and lung cancer more than 20 years after radiotherapy for breast cancer. K E Henson, P McGale, C Taylor and S C Darby. British Journal of Cancer (2013) 108, 179–182 | doi: 10.1038/bjc.2012.575

El tabaquismo juega un papel decisivo en el desarrollo de cáncer de pulmón en las mujeres irradiadas: el riesgo ajustado para el tabaquismo y la RT postmastectomía fue 10 veces mayor para el pulmón contralateral y 37 veces para el pulmón ipsilateral.⁴⁰

• Cáncer de mama contralateral

El metaanálisis EBCTCG 2005²³ mostró que el riesgo anual para cáncer de mama contralateral era un 18% mayor en mujeres irradiadas que en las no irradiadas y significativo en mujeres mayores de 50 años (25% más, $p=0,002$), pero no en las menores (9% más, $p=0,3$). Si bien el riesgo de esta complicación es extremadamente bajo, deben contemplarse todas las medidas necesarias para evitar la exposición de la mama contralateral.^{23,41}

CONCLUSIONES

• Los avances técnicos en RT fueron incorporados sin una evaluación formal previa. La ausencia de ensayos clínicos comparativos entre 2D y 3D puede explicarse porque el progreso de la RT se produjo a partir de la incorporación de las nuevas técnicas de planificación, simulación y conformación, que permiten delimitar con mayor precisión el volumen blanco y mejorar la distribución de la dosis de radiación. Este avance fue considerado empíricamente como beneficioso.

• En las pacientes tratadas con RT adyuvante, tanto con técnica convencional o conformada luego de cirugía conservadora, se obtiene una mejora en control local (ya que se reducen en 2/3 las recidivas), supervivencia global y causa específica aun en aquellas con axila positiva, independientemente de la cantidad de ganglios positivos. Así se evita una muerte por cáncer por cada cuatro recidivas prevenidas. Este efecto es igual en todas las pacientes, independientemente de la edad, características tumorales, terapias sistémicas y época del estudio.

• La mejora sostenida en las técnicas de RTC-3D ha disminuido significativamente la exposición incidental del corazón y el pulmón y sus consecuencias, sobre todo la enfermedad cardiovascular. De cualquier manera, el seguimiento prolongado de todas las mujeres irradiadas es de rigor, dada la larga latencia en la aparición de complicaciones inducidas por la RT.

• En pacientes con cáncer de mama localizado tratadas con cirugía conservadora, no se pueden establecer diferencias entre la efectividad de la RT conformada y la convencional, mientras que la toxicidad cardíaca y pulmonar es significativamente menor para la conformada. Es decir, que el efecto benéfico de la reducción de la mortalidad por cáncer de mama al utilizar la técnica convencional se ve reducido o anulado, sobre todo por el exceso de mortalidad de causa cardiovascular.

• La toxicidad cardíaca por RT se agrega a múltiples factores de riesgo propios del paciente y por tratamientos sistémicos asociados: endocrinoterapia, monoclonales, etc. Por lo tanto, la evaluación objetiva de este riesgo específico debe ser hecha en ese contexto.

• La radioterapia conformada RT3D es considerada actualmente, en países de altos ingresos, como la técnica estándar de RT para el cáncer de mama en términos de seguridad, eficacia y efectividad.

• La recomendación de uso de RT 3D es fuerte dado que todos los estudios observacionales hallados coinciden en afirmar la menor toxicidad y mayor precisión de la RT conformada. También coinciden en la dirección y magnitud de las medidas de efecto evaluadas.

• Deberían realizarse estudios de costo efectividad e impacto presupuestario en Argentina, para planificar la readequación de la radioterapia convencional y facilitar la modernización del parque tecnológico actual, así como también el entrenamiento del recurso humano necesario.

Cómo citar este artículo: Ledes R, Copertari P, Barabini N, Petrungraro V. Efectividad y toxicidad de radioterapia tridimensional versus bidimensional tras cirugía de cáncer de mama temprano. Rev Argent Salud Pública. 2014; Mar;5(18):37-42.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

¹ Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of Worldwide Burden of Cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127(12):2893-2917.

² Viniegra M, Paolino M, Arrossi S. Cáncer de mama en Argentina: organización, cobertura y calidad de las acciones de prevención y control: Informe final julio 2010: diagnóstico de situación del Programa Nacional y Programas Provinciales, 1a edición. Buenos Aires: Organización Panamericana de la Salud; 2010.

³ Spira C, Augustovski F, Pichon-Riviere A, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, et al. Radioterapia tridimensional de intensidad modulada para cáncer de mama. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 238. Buenos Aires; 2011.

⁴ Laughlin JS. Development of the Technology of Radiation Therapy. *RadioGraphics*. 1989;9:1245-66.

⁵ Bryant Furlow BA. Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy. *Radiation*

Therapist. 2003;12(2).

⁶ Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. AETSA 2007/11.

⁷ Domínguez MA, Rico M, Vila MT. Role of Radiotherapy in the XXI Century. *An Sist Sanit Navar*. 2009;32(Supl. 2):5-12.

⁸ Centre for Evidence Based Medicine (CEBM) de la Universidad de Oxford. Criterios para determinar los niveles de evidencia (OCEBM) Levels of Evidence Working Group; The Oxford 2011 Levels of Evidence. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>

⁹ Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336:924-926 [Disponible en: <http://www.gradeworkinggroup.org/publications/index>]

¹⁰ S Darby, P Mc Gale, C Correa, 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;378:1707-16. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)
- ¹¹ Giordano SH, Kuo YF, Freeman JL, Buchholz TA, Hortobagyi GN, Goodwin JS. Risk of Cardiac Death after Adjuvant Radiotherapy for Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:419-24.
- ¹² Darby SC, McGale P, Taylor CW, Peto R. Long-Term Mortality from Heart Disease and Lung Cancer after Radiotherapy for Early Breast Cancer: Prospective Cohort Study of about 300.000 Women in US SEER Cancer Registries. *Lancet Oncol*. 2005;6:557-65.
- ¹³ Patt DA, Goodwin JS, Kuo YF, et al. Cardiac Morbidity of Adjuvant Radiotherapy for Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:7475-82.
- ¹⁴ Harris ER, Correa C, Hwang WT, et al. Late Cardiac Mortality and Morbidity in Early-Stage Breast Cancer Patients after Breast-Conservation Treatment. *J Clin Oncol*. 2006;24:4100-6.
- ¹⁵ Roychoudhuri R, et al. Increased Cardiovascular Mortality more than Fifteen Years after Radiotherapy for Breast Cancer: A Population-Based Study. *BMC Cancer*. 2007;7:9 doi:10.1186/1471-2407-7-9.
- ¹⁶ Correa CR, Litt HI, Hwang WT, Ferrari VA, et al. Coronary Artery Findings after Left-Sided Compared with Right-Sided Radiation Treatment for Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25:3031-7.
- ¹⁷ Bouillon K, Haddy N, Delaloue S. Long-Term Cardiovascular Mortality after Radiotherapy for Breast Cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:445-52.
- ¹⁸ McGale P, Darby SC, Hall P, Adolfsson J, et al. Incidence of Heart Disease in 35,000 Women Treated with Radiotherapy for Breast Cancer in Denmark and Sweden. *Radiother Oncol*. 2011;100:167-75.
- ¹⁹ Henson KE, McGale P, Taylor C, Darby SC. Radiation-Related Mortality from Heart Disease and Lung Cancer more than 20 Years after Radiotherapy for Breast Cancer. *British Journal of Cancer*. 2013;108:179-82.
- ²⁰ Darby SCV, Ewertz M, McGale P, Bennet A, et al. Risk of Ischemic Heart Disease in Women after RT for Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2013;368:987-98.
- ²¹ Marks LB, Yu X, Prosnitz RG, et al. The Incidence and Functional Consequences of RT-Associated Cardiac Perfusion Defects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63:214-23.
- ²² Whelan TJ, Levine M, Julian J, et al. The Effects of Radiation Therapy on Quality of Life of Women with Breast Carcinoma: Results of a Randomised Trial. Ontario Clinical Oncology Group. *Cancer*. 2000;88:2260-6.
- ²³ Kurtz JM, Miralbell R. Radiation Therapy and Breast Conservation: Cosmetic Results and Complications. *Semin Radiat Oncol*. 1992;2:125-31.
- ²⁴ Hartsell WF, Murthy AK, Kiel KD, et al. Technique for Breast Irradiation Using Custom Blocks Conforming to the Chest Wall Contour. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990;19:189-95.
- ²⁵ Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of Radiotherapy and of Differences in the Extent of Surgery for Early Breast Cancer on Local Recurrence and 15-Year Survival: An Overview of the Randomised Trials. *Lancet*. 2005;366:2087-106.
- ²⁶ Cuzick J, Stewart H, Peto R, Fisher B, et al. Overview of Randomized Trials Comparing Radical Mastectomy without Radiotherapy against Simple Mastectomy with Radiotherapy in Breast Cancer. *Cancer Treat Rep*. 1987;71:7-14.
- ²⁷ Rutqvist LE, Lax I, et al. Cardiovascular Mortality in a Randomized Trial of Adjuvant Radiation Therapy versus Surgery alone in Primary Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992;22:887-96.
- ²⁸ Pierce LJ, Wazer DE, Hayes DF, Dizon DS. Complications of Breast and Chest Wall Irradiation for Early Stage Breast Cancer. Up to Date 2012, Topic 16447 [Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/radiation-therapy-techniques-in-cancer-treatment>]
- ²⁹ Chargari C, Kirov KM, Bollet MA. Cardiac Toxicity in Breast Cancer Patients: From a Fractional Point of View to a Global Assessment. *Cancer Treatment Reviews*. 2011;37:321-30.
- ³⁰ Hernández Morán JC, Hernández Morán JI, Ferraris A. Efectos adversos de la radioterapia en el tratamiento del cáncer de la mama. *Rev Htal Gral Agudos Ramos Mejía*. Edición electrónica. 2003;VIII(2) [Disponible en: <http://hospitalramosmejia.info/r/200302/radioterapiamama.pdf>]
- ³¹ Lind PA, Marks LB, Hardenbergh PH, et al. Technical Factors Associated with Radiation Pneumonitis after Local +/- Regional Radiation Therapy for Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;52:137-43.
- ³² Lingos T, et al. Radiation Neumonitis in Breast Cancer Patients Treated with Conservative Surgery and Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;21:355-60.
- ³³ Sola AV. Radioterapia en el cáncer de mama temprano. *Rev Med Clin Condes*. 2006;17:211-15.
- ³⁴ Galper S, Gelman R, Recht A, et al. Second Non-Breast Malignancies after Conservative Surgery and Radiation Therapy for Early-Stage Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;52:406-14.
- ³⁵ Berrington de Gonzalez A, Curtis RE, Gilbert E, et al. Second Solid Cancers after Radiotherapy for Breast Cancer in SEER Cancer Registries. *Br J Cancer*. 2010;102:220.
- ³⁶ Inskip PD, Stovall M, Flannery JT. Lung Cancer Risk and Radiation Dose among Women Treated for Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1994;86:983-8.
- ³⁷ Neugut AI, Robinson E, Lee WC, et al. Lung Cancer after Radiation Therapy for Breast Cancer. *Cancer*. 1993;71:3054-7.
- ³⁸ Zablotska LB, Neugut AI. Lung Carcinoma after Radiation Therapy in Women Treated with Lumpectomy or Mastectomy for Primary Breast Carcinoma. *Cancer*. 2003;97:1404-11.
- ³⁹ Deutsch M, Land SR, Begovic M, Wieand HS, Wolmark N, Fisher B. The Incidence of Lung Carcinoma after Surgery for Breast Carcinoma with and without Postoperative Radiotherapy. Results of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) Clinical Trials B-04 and B-06. *Cancer*. 2003;98:1362-8.
- ⁴⁰ Kaufman EL, Jacobson JS, Hershman DL, Desai M, Neugut AI. Effect of Breast Cancer Radiotherapy and Cigarette Smoking on Risk of Second Primary Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:392-398.
- ⁴¹ Fraass BA, Roberson PL, Lichter AS. Dose to the Contralateral Breast due to Primary Breast Irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1985;11:485-97.