



SUBSECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA
 DIVISIÓN DE PLANIFICACIÓN SANITARIA
 DEPARTAMENTO EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS Y SALUD BASADA EN EVIDENCIA

RECOMENDACIÓN DE TRATAMIENTO

INFORME DE BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES Guía de Práctica Clínica de Cáncer de mama en personas de 15 años y más - 2019

A. PREGUNTA CLÍNICA

En mujeres con cáncer de mama en etapa temprana T1-T2, N0, operadas con cirugía conservadora, que cumplan criterios ASTRO. ¿Se debe “hacer radioterapia parcial de mama” en comparación a “hacer radioterapia completa de mama”?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO

Población: Mujeres con cáncer de mama en etapa temprana T1-T2, N0, operadas con cirugía conservadora, que cumplan criterios ASTRO.

Intervención: Radioterapia parcial de mama.

Comparación: Radioterapia completa de mama.

Desenlaces (outcomes): Mortalidad, recurrencia locorregional, resultado cosmético, calidad de vida, efectos adversos.

B. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas sobre cáncer de mama (ver Anexo 1: estrategia de búsqueda). Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsycINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador o clínico experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. Finalmente, se seleccionaron las revisiones sistemáticas (y los estudios incluidos en éstas) correspondientes a la temática y se clasificaron en función de las preguntas a las que daban respuesta.

Los resultados de la búsqueda se encuentran alojados en la plataforma Living Overview of the Evidence (L-OVE), sistema que permite la actualización periódica de la evidencia.

C. RESULTADOS

Resumen de la evidencia identificada

Se buscaron revisiones sistemáticas que analizan estudios en mujeres con cáncer de mama, en las cuales a un grupo se le realizó radioterapia parcial de la mama y a otro grupo se le realizó radioterapia completa de la mama. Se identificaron 7 revisiones sistemáticas que incluyeron 18 estudios primarios, de los cuales 11 corresponden a ensayos aleatorizados. Para más detalle ver “*Matriz de evidencia*”¹, en el siguiente enlace: [Irradiación parcial en cáncer de mama](#).

Tabla 1: Resumen de la evidencia identificada

Revisiones sistemáticas	7 [1-7]
Estudios primarios	11 ensayos aleatorizados [8-18], 7 estudios observacionales [19-23]

Selección de la evidencia

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, identificándose que sólo 9 ensayos [9-15,17,18] incluidos por las revisiones sistemáticas son relevantes para la estimación del efecto, ya que abordan específicamente los componentes de la pregunta priorizada por el panel.

Estimador del efecto

Al analizar la evidencia identificada, se concluyó que existe una revisión sistemática [3] que:

1. Incluye los estudios relevantes [9-15,17,18], considerando que según la metodología GRADE² los estudios observacionales no se deben incorporar al análisis cuando no incrementan la certeza de la evidencia ni aportan información adicional relevante. Los ensayos [8,16] no incluidos por esta revisión fueron explícitamente excluidos por ésta, por razones justificadas (terapia indicada no corresponde a los estándares actuales).
2. Entrega un estimador agregado del efecto (metanálisis) para los desenlaces de interés.

Por lo tanto, se decidió utilizar la información proveniente de esta revisión para construir la tabla de resumen de resultados.

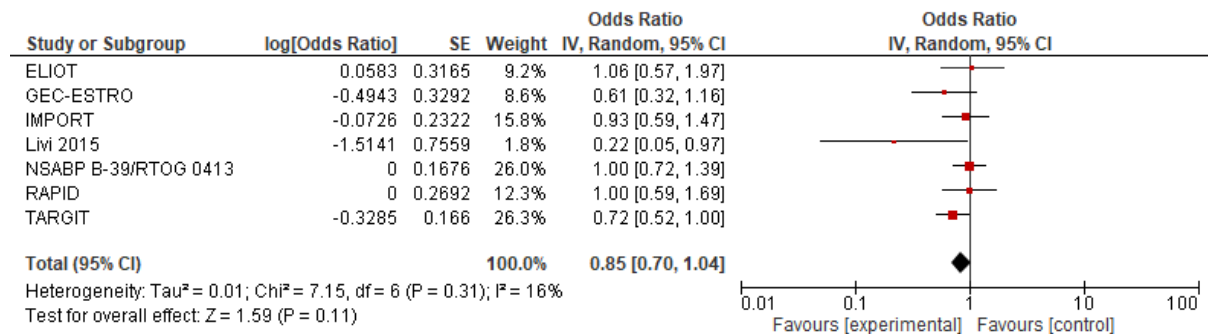
El resultado sobre calidad de vida no fue presentado por la revisión seleccionada, por lo que fue obtenido desde la revisión sistemática más completa que entregaba este desenlace[1].

¹ **Matriz de Evidencia**, tabla dinámica que grafica el conjunto de evidencia existente para una pregunta (en este caso, la pregunta del presente informe). Las filas representan las revisiones sistemáticas y las columnas los estudios primarios que estas revisiones han identificado. Los recuadros en verde corresponden a los estudios incluidos en cada revisión. La matriz se actualiza periódicamente, incorporando nuevas revisiones sistemáticas pertinentes y los respectivos estudios primarios.

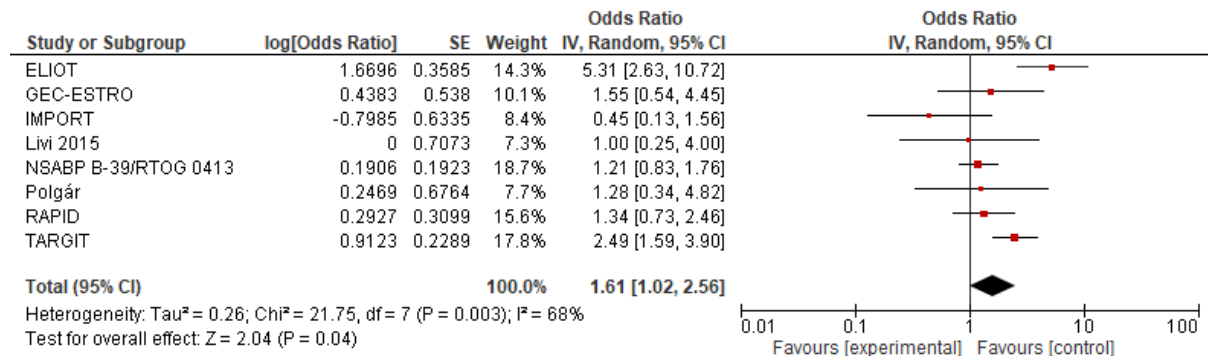
² Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Montori V, Akl EA, Djulbegovic B, Falck-Ytter Y, Norris SL, Williams JW Jr, Atkins D, Meerpohl J, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). J Clin Epidemiol. 2011 Apr;64(4):407-15. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.017. Epub 2011 Jan 19. PubMed PMID: 21247734

Metanálisis

Mortalidad: 5 años



Recurrencia local: 5 años



Recurrencia regional: 5 años

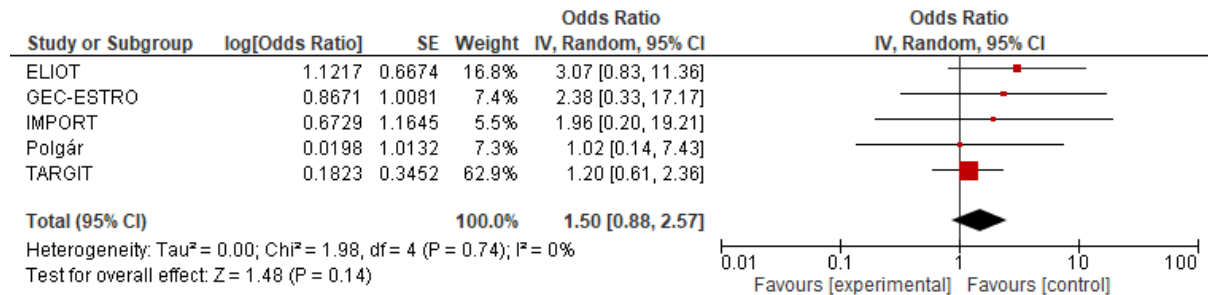


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

RADIOTERAPIA PARCIAL COMPARADO CON RADIOTERAPIA COMPLETA PARA MUJERES CON CÁNCER DE MAMA EN ETAPA TEMPRANA						
Pacientes	Mujeres con cáncer de mama en etapa temprana T1-T2, N0, operadas con cirugía conservadora, que cumplan criterios ASTRO.					
Intervención	Radioterapia parcial de mama.					
Comparación	Radioterapia completa de mama.					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
	-- Pacientes/ estudios	CON RT completa	CON RT parcial	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad (seguimiento a 5 años)	OR 0,85 (0,7 a 1,04) -- 14154 pacientes/ ensayos [9-13,15-18]	21 por 1000	18 por 1000	Diferencia: 3 menos (6 menos a 1 más)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	Realizar radioterapia parcial comparado con radioterapia completa probablemente tiene poco impacto en la mortalidad en mujeres con cáncer de mama en etapa temprana .
Recurrencia local (seguimiento a 5 años)	OR 1,61 (1,02 a 2,56) -- 14412 pacientes/ ensayos [9-15,18]	13 por 1000	21 por 1000	Diferencia: 8 más (0 menos a 20 más)	⊕○○○ ^{1,2,3} Muy baja	Realizar radioterapia parcial comparado con radioterapia completa podría tener poco impacto en la recurrencia local en mujeres con cáncer de mama en etapa temprana. Sin embargo, existe considerable incertidumbre ya que la certeza de la evidencia es muy baja.
Recurrencia regional (seguimiento a 5 años)	OR 1,50 (0,88 a 2,57) -- 7541 pacientes/ 5 ensayos [9-11, 14,18]	9 por 1000	13 por 1000	Diferencia: 4 más (1 menos a 14 más)	⊕⊕○○ ^{1,2} Baja	Realizar radioterapia parcial comparado con radioterapia completa podría tener poco impacto en la recurrencia regional en mujeres con cáncer de mama en etapa temprana, pero la certeza de la evidencia es baja.
Resultado cosmético (seguimiento no reportado)	Una revisión sistemática [3] reportó que el 15,5% de los pacientes que recibieron radioterapia parcial tuvo un resultado cosmético mediano a pobre (en vez de bueno a excelente) comparado con un 13,1% que obtuvo el mismo resultado en el grupo de radioterapia completa (OR 1,23; IC 95% 0,99 a 1,52) [10, 14, 12, 15, 17].				⊕⊕○○ ^{1,2} Baja	Realizar radioterapia parcial comparado con radioterapia completa podría tener impacto en el resultado cosmético en mujeres con cáncer de mama en etapa temprana, pero la certeza de la evidencia es baja.
Calidad de vida	Una revisión sistemática [1] indicó que si bien existen estudios que midieron el desenlace [10, 15], este no ha sido reportado.				--	--
Efectos adversos (seguimiento no reportado)	Una revisión sistemática [3] reportó que el uso de radioterapia parcial comparado con radioterapia completa estaría asociado con una mayor chance (odds) de necrosis grasa (OR 1,72; IC 95% 1,21 a 2,43) [10, 11, 15]. dolor mamario (OR 1,17; IC 95% 0,98 a 1,40) [10, 11, 15], telangiectasia (OR 1,57; IC 95% 0,65 a 3,76) [10, 11, 15] e induración y fibrosis de mama (OR 1,02; IC 95% 0,5 a 2,01) [10, 11, 12, 15].				⊕⊕⊕○ ^{1,2} Moderada	Realizar radioterapia parcial comparado con radioterapia completa probablemente aumenta los efectos adversos tales como necrosis grasa, dolor mamario, telangiectasia, induración y fibrosis de mama en mujeres con cáncer de mama en etapa temprana.

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%. | RR: Riesgo relativo.

GRADE: Grados de evidencia *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*.

*Los riesgos **CON RT completa** están basados en el riesgo del grupo control del ensayo con más peso [TARGIT]. El riesgo **CON RT parcial** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo, ya que en la mayoría de los ensayos la evaluación de los desenlaces subjetivos no fue ciega y además se observaron limitaciones asociadas al ocultamiento de la secuencia de aleatorización y reporte selectivo. En el desenlace efectos adversos se decidió no disminuir ya que la ausencia de sesgo debería reforzar la conclusión.

² Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por imprecisión, dado a que a cada extremo del intervalo de confianza se tomarían decisiones diferentes.

³ Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por inconsistencia, dado que se observó heterogeneidad importante (I²=68%).

REFERENCIAS

1. Hickey, Brigid E, Lehman, Margot, Francis, Daniel P, See, Adrienne M. Partial breast irradiation for early breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;7:CD007077.
2. Kong L, Cheng J, Ding X, Li B, Zhang J, Li H, Huang W, Zhou T, Sun H. Efficacy and safety of accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery: a meta-analysis of published comparative studies. *The breast journal*. 2014;20(2):116-24.
3. Korzets Y, Fyles A, Shepshelovich D, Amir E, Goldvaser H. Toxicity and clinical outcomes of partial breast irradiation compared to whole breast irradiation for early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast cancer research and treatment*. 2019;175(3):531-545.
4. Liu G, Dong Z, Huang B, Liu Y, Tang Y, Li Q, Zhu Y. Efficacy and safety of accelerated partial breast irradiation: a meta-analysis of published randomized studies. *Oncotarget*. 2017;8(35):59581-59591.
5. Marta GN, Macedo CR, Carvalho HD, Hanna SA, da Silva JL, Riera R. Accelerated partial irradiation for breast cancer: Systematic review and meta-analysis of 8653 women in eight randomized trials. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2015;114(1):42-9.
6. Vaidya J.S., Bulsara M., Wenz F., Coombs N., Singer J., Ebbs S., Massarut S., Saunders C., Douek M., Williams N.R., Joseph D., Tobias J.S., Baum M.. Reduced Mortality With Partial-Breast Irradiation for Early Breast Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2016;96(2):259-265.
7. Ye XP, Bao S, Guo LY, Wang XH, Ma YP, Zhang W, Wang CH, Zhang YF, Zhi F, Gao Y, Tian JH, Li R, Gao HM. Accelerated partial breast irradiation for breast cancer: a meta-analysis. *Translational oncology*. 2013;6(6):619-627.
8. Dodwell et al. Dodwell DJ, Dyker K, Brown J, Hawkins K, Cohen D, Stead M, Ash D. A randomised study of whole-breast vs tumour-bed irradiation after local excision and axillary dissection for early breast cancer. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*. 2005;17(8):618-22.
9. ELIOT. Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, Viale G, Rotmensz N, Sangalli C, Luini A, Veronesi P, Galimberti V, Zurrada S, Leonardi MC, Lazzari R, Cattani F, Gentilini O, Intra M, Caldarella P, Ballardini B. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *The Lancet. Oncology*. 2013;14(13):1269-77.
10. GEC-ESTRO. European Brachytherapy Breast Cancer GEC-ESTRO Working Group. Interstitial brachytherapy alone versus external beam radiation therapy after breast conserving surgery for low risk invasive carcinoma and low risk duct carcinoma in-situ (DCIS) of the female breast. 2004;
11. IMPORT LOW. Coles CE, Griffin CL, Kirby AM, Titley J, Agrawal RK, Alhasso A, Bhattacharya IS, Brunt AM, Ciurlionis L, Chan C, Donovan EM, Emson MA, Harnett AN, Haviland JS, Hopwood P, Jefford ML, Kaggwa R, Sawyer EJ, Syndikus I, Tsang YM, Wheatley DA, Wilcox M, Yarnold JR, Bliss JM, IMPORT Trialists. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre,

- randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* (London, England). 2017;390(10099):1048-1060.
12. Livi L, Meattini I, Marrazzo L, Simontacchi G, Pallotta S, Saieva C, Paiar F, Scotti V, De Luca Cardillo C, Bastiani P, Orzalesi L, Casella D, Sanchez L, Nori J, Fambrini M, Bianchi S. Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial. *European journal of cancer* (Oxford, England : 1990). 2015;51(4):451-63.
 13. NSABP B-39/RTOG 0413. Vicini FA, Cecchini RS, White JR, Julian TB, Arthur DW, Rabinovitch RA et al. Primary results of NSABP B-39/RTOG 0413 (NRG Oncology): a randomized phase III study of conventional whole breast irradiation (WBI) versus partial breast irradiation (PBI) for women with stage 0, I, or II breast cancer. *San Antonio breast cancer symposium*. 2018;:GS4-04.
 14. Polgár C, Lövey et al. Polgár, Csaba, Sulyok, Zoltán, Fodor, János, Orosz, Zsolt, Major, Tibor, Takácsi-Nagy, Zoltán, Mangel, László C., Somogyi, András, Kásler, Miklós, Németh, György. 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):121-128.
 15. RAPID. NCT00282035. RAPID: randomized trial of accelerated partial breast irradiation. 2010;
 16. Ribeiro. Ribeiro GG, Magee B, Swindell R, Harris M, Banerjee SS. The Christie Hospital breast conservation trial: an update at 8 years from inception. *Clinical oncology* (Royal College of Radiologists (Great Britain)). 1993;5(5):278-83.
 17. Rodríguez, Vicini et al. Rodríguez XS, Foro P, Reig A, Lacruz M, Lozano J, I Membrive, et al. Phase III study comparing accelerated partial breast irradiation vs whole breast irradiation using 3D-CRT. Interim analysis. *Radiotherapy and Oncology*. 2008;88:S201.
 18. TARGIT-A. Vaidya JS, Tobias JS, Baum M, Wenz F, Kraus-Tiefenbacher U, D'souza D, Keshtgar M, Massarut S, Hilaris B, Saunders C, Joseph D. TARGeted Intraoperative radiotherapy (TARGIT): an innovative approach to partial-breast irradiation. *Seminars in radiation oncology*. 2005;15(2):84-91.
 19. Antonucci JV, Wallace M, Goldstein NS, Kestin L, Chen P, Benitez P, Dekhne N, Martinez A, Vicini F. 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. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2009;74(2):447-52.
 20. Ferraro DJ, Garsa AA, DeWees TA, Margenthaler JA, Naughton M, Aft R, Gillanders WE, Eberlein T, Matesa MA, Zoberi I. Comparison of accelerated partial breast irradiation via multicatheter interstitial brachytherapy versus whole breast radiation. *Radiation oncology* (London, England). 2012;7:53.
 21. 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. *American journal of surgery*. 2000;180(4):299-304.
 22. Ko EC, Koprowski CD, Dickson-Witmer D, Penman E, Sorensen M, Hanlon AL, Sammons S, Farach A, Strasser J. Partial vs. whole breast irradiation in a community hospital: a retrospective cohort analysis of 200 patients. *Brachytherapy*. 2010;9(3):248-53.
 23. Shah C, Antonucci JV, Wilkinson JB, Wallace M, Ghilezan M, Chen P, Lewis K, Mitchell C, Vicini F. Twelve-year clinical outcomes and patterns of failure with accelerated partial breast irradiation versus whole-breast irradiation: results of a matched-pair analysis. *Radiotherapy*

and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2011;100(2):210-4.

24. Shah C, Wilkinson JB, Lyden M, Mbah A, Keisch M, Beitsch P, Vicini FA. Comparison of survival and regional failure between accelerated partial breast irradiation and whole breast irradiation. *Brachytherapy*. 2012;11(4):311-5.
25. Zauls AJ, Watkins JM, Wahlquist AE, Brackett NC, Aguero EG, Baker MK, Jenrette JM, Garrett-Mayer E, Harper JL. Outcomes in women treated with MammoSite brachytherapy or whole breast irradiation stratified by ASTRO Accelerated Partial Breast Irradiation Consensus Statement Groups. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012;82(1):21-9.

ANEXO 1: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

#1 ("people with" OR "women with" ((proven OR confirm* OR diagnosed OR verified) AND (histologically* OR pathologically* OR histopathologically*)) OR "histologically-confirmed" OR "biopsy proven" OR "biopsy-proven")

#2 (((breast* OR mammary*) AND (cancer* OR neoplas* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR maligna* OR adenocar*))

#3 (partial* AND (radiother* OR radiation* OR irradiation* OR RTx OR XRT OR RT))

#4 #1 AND #2 AND #3