

EFFECTOS ADVERSOS DE LA RADIOTERAPIA

EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE LA MAMA

Prof. Dr. Juan Carlos Hernández Morán
Profesor Titular. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires
Jefe División Terapia Radiante Hospital General de Agudos “J. M. Ramos Mejía”
Gobierno Autónomo de la Ciudad de Buenos Aires

Doctor Juan Ignacio Hernández Morán
Médico del Servicio de Oncología Clínica
Instituto Nacional de Oncología “Angel H. Roffo”. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires

Doctor Alfredo Ferraris
Médico Especialista Universitario en Oncología Clínica
Servicio de Radioterapia
Instituto Nacional de Oncología “Angel H. Roffo”. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires.

Introducción

Desarrollar este capítulo nos lleva a recorrer la historia de los tratamientos radiantes y los avances de sus conocimientos, técnicas y equipos. Debe uno mencionar esto, ya que no es infrecuente escuchar en medios no especializados opiniones sobre la toxicidad de la radioterapia que pertenece a un pasado ya definitivamente superado.

Con los conocimientos actualizados de la radiobiología, la cinética celular, el uso racional del tipo y nivel de energía y los adelantos tecnológicos aplicados a los aparatos, muchos de los cuadros clínicos descritos en la bibliografía son sólo recuerdos del pasado.

Nosotros, nos proponemos actualizar en este capítulo los efectos adversos de la radioterapia observados en la actualidad en el tratamiento de las pacientes portadoras de un cáncer de la mama.

Siempre se ha manifestado que al realizar radioterapia el objetivo era conseguir el mayor número posible de curaciones sin complicaciones. En la actualidad se admite que ello debe ser así, pero reemplazando el concepto de sin complicaciones por el de un mínimo de complicaciones.

Por ello, al indicar y planificar un tratamiento, debe tenerse en cuenta que para llegar al objetivo de las mínimas complicaciones, es necesario cumplir con todos los pasos clínicos y los procedimientos técnicos imprescindibles para disminuir el daño.

De más está decir que el oncólogo radioterapeuta es quien debe indicar el tratamiento radiante, luego de evaluar todos los aspectos clínicopatológicos del tumor y establecer la técnica a aplicar.

El examen clínico del paciente, su estadificación, la determinación del volumen blanco, la realización en forma personal de la simulación, la selección del plan de tratamiento y la verificación de los cálculos realizados por los radiofísicos, son pasos ineludibles a cumplir por el médico especialista para evitar las consecuencias no deseadas de la irradiación.

Siempre se debe tener en cuenta y valorar el tipo de fraccionamiento, la dosis total y la calidad del haz, ya que ellos determinan el nivel y la frecuencia de los efectos adversos.

Sobre la base de los estudios radiobiológicos, se ha determinado que con bajas energías se producen mayores daños en la superficie, y con altas energías esas lesiones son más frecuentes en la profundidad.

Un tipo y frecuencia de efectos adversos se presentarán cuando irradiemos con equipos de telecobaltoterapia, y otras serán las complicaciones cuando el tratamiento se realice con los aceleradores lineales de electrones. Tampoco es lo mismo utilizar radiación electromagnética que partículas, aunque la mayoría de ellas están aún en el campo de la investigación médica. Por otra parte, la selección de los campos de tratamiento y el aporte de dosis que cada uno de ellos hará, es responsabilidad directa del médico oncólogo radioterapeuta.

Sirva como ejemplo en esta patología, la realización o no de irradiación de la cadena mamaria interna o de la axila y el hueco supraclavicular. El conocimiento de las indicaciones precisas de estos campos evita daños, en ocasiones muy severos e irreversibles.

Otro tanto pasa con los ángulos seleccionados para la irradiación del volumen mamario o de la parrilla costal, cuando ello está indicado. Sólo una precisa simulación permitirá evitar una irradiación excesiva del pulmón y su consiguiente neumonitis.

Cuando esté indicado tratar la cadena mamaria interna, la combinación de irradiación fotónica y electrónica, el fraccionamiento, la dosis total y el tamaño del campo, todos seleccionados adecuadamente, contribuirán a la reducción de la incidencia y nivel de las complicaciones radiantes.

El médico radioterapeuta debe realizar, en forma periódica, controles de la tarea específica que realizan los técnicos. Esto evita la producción de errores de localización que llevan a daños inesperados e inexcusables en su aparición.

Finalmente, el control clínico que el especialista debe efectuar a sus pacientes en tratamiento - con un lapso no mayor de ocho días - facilita la detección precoz de la toxicidad y su rápido tratamiento. Así, se minimizan sus consecuencias agudas y crónicas, disminuyendo marcadamente los efectos adversos de la radioterapia en el tratamiento del cáncer de la mama.

Por otra parte, las mujeres que reciben radioterapia en el área mamaria, no ven afectada seriamente su salud ya que pueden trabajar, conducir y realizar sus tareas cotidianas con total normalidad. Los efectos adversos son usualmente leves y fáciles de tratar, tal como ocurre con uno de los síntomas más frecuentes que es la astenia, que se presenta en el 50% de las pacientes y que generalmente se observa a partir de la segunda semana de tratamiento y perdura hasta la finalización del mismo. (1, 33)

Otra complicación frecuente es la epitelitis que se pone de manifiesto habitualmente a partir de la segunda mitad del tratamiento, dependiendo del tipo de piel. Los pacientes que presentan piel Tipo I son los que se comprometen en forma temprana y más severa. El eritema es el efecto radiante más temprano y, posteriormente, puede ocurrir sequedad de la piel y descamación, siendo la úlcera necrótica el grado más severo.

En general, bajas dosis diarias y largos períodos de tratamiento producen menos efectos adversos tanto en la mama como en el brazo.

A modo didáctico, las hemos clasificado anatómicamente en complicaciones de:

- 1) Piel y tejido celular subcutáneo:
 - Epitelitis
 - Teleangiectasias
 - Celulitis
 - Dehiscencia de la herida quirúrgica.
- 2) Pared torácica:
 - Fractura de costilla
 - Fibrosis de la pared torácica
 - Dolor de la pared torácica
 - Mielitis
 - Neuritis plexo braquial
 - Arteritis
 - Miositis.
- 3) Pulmonares:
 - Neumonitis.
- 4) Cardíacas:
 - I.A.M. tardío
 - Pericarditis
 - I.C.C.
- 5) Esofágicas:
 - Esofagitis.
- 6) Del miembro superior homolateral:
 - Linfedema
 - Dolor y/o debilidad del miembro.
- 7) Del colgajo:
 - Ulceración del colgajo
 - Hematoma debajo del colgajo
 - Colección serosa debajo del colgajo
 - Necrosis.

8) De la mama:

- Mastitis
- Fibrosis
- Resultado cosmético malo.

9) Otros:

- Tumores radioinducidos: sarcomas (más frecuente: angiosarcoma). (31, 32).
- Demora en la reconstrucción
- Fatiga, astenia.

A) Secuelas según el tipo de tratamiento

I Mastectomía radical

La mastectomía radical -o sus modificaciones- fue el tipo de cirugía más utilizada hasta la década del 70, por lo que existen numerosas publicaciones acerca de las secuelas producidas por este tratamiento.

Say y Donegan (2) describieron las complicaciones en las mastectomías: la radical, la radical modificada, la extendida y la simple en un estudio sobre 1531 pacientes.

En 1298 de ellas se realizó mastectomía radical de las cuales 100 pacientes recibieron radioterapia. La morbilidad descripta para las 1198 enfermas que *sólo recibieron cirugía* fue: colección serosa 40,4%, necrosis del colgajo cutáneo 36,1%, edema del brazo 31,7%, úlcera cutánea 19,9%, infección de la pared torácica 14,8%, hematoma 3,8% y dehiscencia de la herida 3%. El índice de mortalidad fue del 1,4%.

Se implementó *tratamiento radiante* en 100 pacientes, 60 preoperatorios y 40 postoperatorios. Este grupo de pacientes que recibió radioterapia tuvo un mayor índice de mortalidad, con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,01$) con respecto al grupo que recibió únicamente mastectomía radical.

La incidencia de infección de la pared torácica fue mayor en los pacientes que recibieron radioterapia preoperatorio como así también en los que no recibieron radioterapia, ($p < 0,05$).

La incidencia de úlcera cutánea fue de:

- 52,3% en el grupo de pacientes que recibieron radioterapia postoperatoria
- 31,6% en aquellos en los cuales se efectuó mastectomía radical
- 6,6% en los pacientes que recibieron radioterapia preoperatoria.

La frecuencia del linfedema de brazo fue algo superior en el grupo que recibió radioterapia, pero no hubo diferencias estadísticamente significativas. Su incidencia es de alrededor del 20% al 25% en todas las series.

Swedborg y Col. (3), en el ensayo de Estocolmo que contaba también, con tres grupos: uno con mastectomía radical, otro mastectomía radical modificada con radioterapia preoperatoria y el tercero con mastectomía radical modificada y radioterapia postoperatoria,

midieron en forma precisa el volumen del brazo afectado. Debe destacarse que la radioterapia realizada incluía la axila con una dosis total de 45 Gy en 5 semanas.

En todos los grupos observaron pacientes con edema. En el *grupo con mastectomía radical modificada* sólo se incrementó el volumen del brazo en un 2,2% comparado con el 4,5% en las pacientes que recibieron *radioterapia preoperatoria* y el 4,8% luego de la *radioterapia postoperatoria*.

El linfedema severo fue poco frecuente en los tres grupos: 1% en los pacientes con *cirugía sola*, 2% en los pacientes con *cirugía más radioterapia postoperatoria* y 3% para las pacientes que recibieron *cirugía más radioterapia preoperatoria*.

Maunsell y Col. (4) evaluaron las complicaciones en la extremidad superior en 223 pacientes que fueron sometidas a vaciamiento axilar. A los 3 meses de concluir el tratamiento el 82% de ellos presentaba por lo menos una secuela: adormecimiento el 58%, dolor el 55%, rigidez el 40%, algún tipo de limitación al movimiento el 32%, debilidad el 26% y linfedema el 24%.

Furey y col. (5) publicaron los efectos de la quimioterapia adyuvante en las complicaciones quirúrgicas. El estudio fue retrospectivo e incluyó 112 pacientes con complicaciones en la pared, quienes recibieron mastectomía con reconstrucción inmediata de la mama con o sin quimioterapia adyuvante. El 27,8% del grupo que recibió *quimioterapia adyuvante* presentó complicaciones respecto al 17,9% del grupo sin quimioterapia, ($p = 0,13$). No hubo retrasos en el inicio de la quimioterapia, en las pacientes con complicaciones secundarias a la reconstrucción inmediata.

II Cirugía Conservadora

Desde mediados de la década del 70 el tratamiento conservador de mama es el tratamiento estándar para los estadios tempranos: I y II.

Luego de 10 años de experiencia favorable Gilles Delouche, Centro de Chalebourg, París, comenzó a practicar regularmente el tratamiento conservador como alternativa a la cirugía radical. (6)

A partir del Simposio de Estrasburgo en el año 1972, el tratamiento conservador comenzó a ser de elección para las lesiones tempranas de la mama.

Excelentes resultados a largo plazo son factibles en la técnica de conservación de la mama en estadios tempranos. También, los resultados cosméticos son satisfactorios. Además, y si se realiza vaciamiento axilar en conjunto con radioterapia axilar -con una dosis implementada no mayor de 50 Gy-, lo esperado es una baja de tasa de complicaciones. (7)

Las complicaciones más frecuentes de la radioterapia en el tratamiento conservador son: edema de brazo, fibrosis de la mama, mastitis, neumonitis, fractura de costilla y la fibrosis del vértice pulmonar cuando se irradian los ganglios linfáticos regionales.

Asimismo, el linfedema es una de los cuadros clínicos más observados y que interfiere marcadamente en la calidad de vida de las pacientes.

Los diferentes autores definen al linfedema como el aumento de la circunferencia del miembro superior en 2 cm o 2,5 cm o como el aumento volumétrico mayor a 200ml.

Existen seis publicaciones significativas tanto por el número de pacientes incluidos así como también por el tiempo medio de seguimiento, en los cuales se definió el linfedema por lo expuesto anteriormente. (7, 8, 9, 10, 11, 12).

En un total de 841 pacientes, la incidencia del linfedema fue del 10% al 25,5%. Cabe aclarar que el tiempo medio de seguimiento fue variable, entre 14 meses y 5 años.

Otra de las complicaciones clásicas radioinducidas es la plexopatía braquial, que se caracteriza por parestesias, debilidad del brazo y de la mano habitualmente progresivos. Esto raramente ocurre con dosis menores a 50 Gy en 5 semanas. (13, 14, 15, 16).

En un ensayo que se llevó a cabo en el Hospital Royal Marsden, la incidencia de neuropatía del plexo braquial fue relacionada con el tipo de fraccionamiento (17). Pacientes que recibieron 56 Gy en 15 fracciones en el campo axilar tuvieron 5,9% de probabilidad de injuria del plexo braquial a 6 años comparado con el 1% en los pacientes que recibieron 54 Gy en 30 fracciones, $p < 0,01$.

La fractura costal es un efecto no deseado de poca frecuencia de aparición. Pierce y Col. (18) realizaron una actualización sobre casos con dicha complicación. La incidencia en 1624 pacientes fue del 1,8% y el tiempo medio de aparición fue de 12 meses.

La fractura costal es rara con energía de 6-8 MEV, pero más frecuentes en pacientes tratados con 4 MEV (2,2% versus 1,8%).

La Neumonitis post-actínica está reconocida como complicación torácica de la radioterapia. Los pacientes, luego de 6 a 18 meses posteriores al tratamiento, presentan tos seca, respiración acortada y febrícula. La severidad de la complicación está directamente relacionada con el volumen pulmonar irradiado y la dosis utilizada.

Pequeños segmentos de pulmón pueden ser irradiados con 60 Gy y no presentar neumonitis sintomática, en cambio, grandes segmentos de pulmón irradiados con 20 Gy presentan neumonitis severa.

La incidencia es baja y oscila alrededor del 1%. (19).

III Quimioterapia

El uso concomitante de quimioterapia a priori aumentaría la toxicidad aguda. Esto se observa especialmente en la piel, donde es bien conocido que tanto el metotrexato como la doxorubicina son drogas que producen "recall".

Markiewicz y col. Estudiaron a 1053 pacientes en estadios tempranos, los cuales realizaron tratamiento *conservador con el agregado de quimioterapia* en 206 pacientes, recibiendo CMF o FAC, *tamoxifeno* en 141 y *ambos tratamientos* en 94. El resto, recibió *cirugía más radioterapia* exclusivamente. La incidencia de linfedema fue del 2% en el grupo *sin*

quimioterapia y del 8% con *quimioterapia* ($p=0.00002$). No hubo diferencias en la presentación de neumonitis ni de fracturas costales. (20, 21, 22).

B) Efectos adversos destacados

1) Piel y tejido celular subcutáneo:

Los trabajos actuales revelan una incidencia de entre el 1 y 5 % de complicaciones severas en pacientes irradiados por cáncer de mama, dependiendo de: la dosis total, el fraccionamiento, la técnica de irradiación, el volumen irradiado, el lado irradiado y el tipo de cirugía efectuado -entre otros factores, como se mencionó anteriormente-.

Entre las complicaciones agudas y subagudas más frecuentes, se encuentra la epitelitis en sus diferentes grados: grado 1: eritema; grado 2: eritema más prurito; grado 3: dermatitis exfoliativa o ulcerativa; grado 4: necrosis tisular.

La necrosis tisular, en muchos de los casos de expresión tardía -a veces más allá de los 6 años de finalizada la radioterapia-, no guarda relación lineal con la intensidad de las manifestaciones agudas iniciales. Esto se debe a que en algunos pacientes las epitelitis ulcerativas graves no evolucionan a la necrosis, y en otros, las fibrosis tempranas insignificantes derivan, años más tarde, en necrosis irreversible.

De los factores antes mencionados como determinantes de la toxicidad dérmica, los dos más importantes asociados a la aparición de necrosis son: el volumen irradiado y la dosis total, teniendo ésta como límite de tolerancia los 8000 cGy. La incidencia llega al 0.2% y en su mayoría requieren cirugía plástica reparadora.

Otra de las complicaciones en este territorio anatómico es la celulitis, cuya incidencia es del 2.5%. Se consideraban factores asociados a la celulitis: la enfermedad fibroquística, el seroma postquirúrgico, la infección postquirúrgica de la mama, el uso de antibióticos perioperatorios, el tipo de material de sutura, el tipo histopatológico tumoral, la extensión del vaciamiento ganglionar linfático, el uso de quimioterapia adyuvante, la dosis total de radioterapia, la historia de mastitis periductal y el traumatismo mamario. Pero, de todos ellos, sólo se demostró su asociación con: el vaciamiento ganglionar linfático axilar, la epitelitis descamativa o ulcerativa secundaria a la radioterapia, el edema mamario previo, historia de mastitis periductal y el traumatismo mamario.

El rango del tiempo de aparición del primer episodio de celulitis es entre 9 días y 4 años después de finalizada la radioterapia.

El 50% de las pacientes con celulitis se presentan con fiebre y un 25% de ellas requieren internación para la administración de antibióticos parenterales.

El 95% de los casos se resolvió en el primer episodio con tratamiento específico. Sin embargo, no es infrecuente la recurrencia de la infección. Es importante mencionar que en los pacientes que no responden al tratamiento antibiótico adecuado luego de 4 semanas, debería realizarse una biopsia con el fin de descartar la recurrencia neoplásica.

Al linfedema del miembro superior ipsilateral al tumor mamario, clásicamente se lo asoció al vaciamiento ganglionar axilar. Pero si uno analiza los números de incidencia de edema del brazo, el 13% corresponde a los pacientes con *vaciamiento axilar solamente*, el 4% para los pacientes con *radioterapia axilar exclusivamente* y el 36% para los que recibieron ambos *tratamientos*. Por lo tanto, se concluye que la radioterapia axilar constituye un factor independiente para el desarrollo de linfedema.

Éste se clasifica según la circunferencia braquial del lado afectado en: severo: si el aumento de la circunferencia es mayor a 2 cm. y leve: si el aumento es menor de 2 cm. (23, 24).

2) Cardíaco:

Los numerosos artículos publicados sobre efectos adversos a nivel cardiovascular secundarios a la radioterapia en Manto para los pacientes con enfermedad de Hodgkin, constituyeron el precedente necesario para iniciar la investigación y la pesquisa en materia de toxicidad cardíaca generada por la radioterapia sobre la mama.

Dado que existen marcadas diferencias en cuanto a las técnicas de irradiación entre ambos tratamientos, los efectos adversos observados con respecto a la frecuencia y gravedad de la toxicidad cardíaca son, sin lugar a dudas, mayores para la radioterapia en Manto y no comparables con los observados en la radioterapia mamaria.

Los factores que incrementan la toxicidad a nivel del corazón en el cáncer de la mama son: cáncer de la mama izquierda, uso de ortovoltage, fracciones diarias mayores a 2 Gy, irradiación de la cadena mamaria interna por un campo anterior con fotones exclusivamente, dosis total mayor a 60 Gy y asociación con antraciclinas.

La manifestación más frecuente de toxicidad es la pericarditis en sus diferentes formas. La misma puede presentarse en forma aguda, subaguda y crónica, y su incidencia es del orden del 0.4%, con una media de aparición entre los 2 a 11 meses luego de comenzado el tratamiento radiante.

Los pacientes presentan, habitualmente, signosintomatología característica con expresión electrocardiográfica y ecocardiográfica típica, siendo la cara anterior del pericardio el sitio más frecuentemente afectado.

La forma crónica de esta enfermedad es la pericarditis constrictiva o fibrosis pericárdica. Esta podría producirse por injuria del endotelio capilar, llevando a la obstrucción del flujo sanguíneo en dicha serosa como consecuencia directa de la acción de los rayos.

La toxicidad más temida es la enfermedad isquémica del miocardio producida por la afección arterial coronaria, como resultado de la radioterapia a nivel epicárdico.

La aparición de signos de isquemia miocárdica en sus diferentes grados de severidad es del orden del 25% de los pacientes con cáncer de la mama izquierda tratados con radioterapia, constituyendo la afección tumoral en dicha mama, el principal factor de riesgo independiente. La mayoría son pacientes asintomáticas con defectos en la motilidad parietal anterior evidenciado por centellografía y en muchos de los casos con ecocardiografías normales.

La distribución del compromiso arterial coronario es diferente: los pacientes no irradiados presentan compromiso de la descendente anterior en un 40-45%, de la coronaria derecha en un 30-40%, y de la circunfleja en un 15-20%. En cambio, en los pacientes irradiados se ve afectada la descendente anterior en un 60-80%, la circunfleja en un 15-20% y la coronaria derecha en un 0%. Esto último fortalece el concepto de que la radioterapia es un factor de riesgo independiente para cardiopatía isquémica.

Además, cabe mencionar que un signo característico de esta patología inducida por la radioterapia, es la estenosis proximal de las arterias coronarias a nivel subepicárdico.

No obstante todo lo hasta aquí mencionado, no deben dejarse de considerar los factores de riesgo coronarios como la edad, el consumo de tabaco, la hipertensión arterial, la diabetes, la hipercolesterolemia y el sedentarismo entre otros.

Otras manifestaciones de toxicidad cardíaca, aunque de menor frecuencia de aparición son: la fibrosis endomiocárdica, la insuficiencia cardíaca congestiva, la insuficiencia valvular y los trastornos de la conducción. (25, 26, 27).

3) Pulmón:

La afectación pulmonar, con las nuevas técnicas de radioterapia, pasó a ser una complicación poco frecuente en los tiempos actuales.

La toxicidad de mayor frecuencia es la neumonitis que se manifiesta por cambios radiográficos que muestran en la tomografía axial computada, en la mayoría de los casos, zonas hiperdensas que coinciden con la región mamaria irradiada, y en otros, regiones de fibrosis pulmonar. (28).

Estos cambios también pueden ser observados con radiología simple cuando la técnica de la misma es de excelente calidad.

Las modificaciones de las imágenes pulmonares se acompañan en el 50% de los casos por síntomas respiratorios tales como tos, disnea y dolor pleurítico.

La región anatómica más afectada es la cara anterolateral pulmonar y el factor de riesgo más importante es la irradiación de la región supraclavicular.

4) Sistema nervioso

El 1.2% de los pacientes desarrolla neuropatía periférica a nivel del plexo braquial. Ella se define como la aparición de hipoestesia, parestesias, entumecimiento, dolor o debilidad del miembro superior homolateral a la mama irradiada, siendo los mismos secundarios al daño directo causado por la radioterapia o por compresión extrínseca de los nervios por fibrosis de los tejidos irradiados.

Clasificación

A- Según la localización: 1- Superior: involucra el segmento C5 a C7.

2- Inferior: involucra el segmento C8 a D1.

B- Según la severidad: 1- Leve: síntomas pero sin signos objetivables.

2- Moderado: signos de alteración neurológica sensitiva y/o motora, pero que no comprometen la calidad de vida o impiden la normal realización de las actividades diarias.

3-Severo: signos de alteración sensitiva y/o motora que comprometen la calidad de vida o impiden la normal realización de las actividades diarias.

C- Según la duración: 1- Transitorio: si tiene restitución “ad integrum” del compromiso neurológico.

2- Progresivo: si se incrementa la severidad o si no se resuelve el cuadro con el tiempo.

El tiempo medio de aparición de la plexopatía braquial es de 10.5 meses, con un rango que va desde los 1.5 a 77 meses desde el comienzo de la radioterapia.

Habitualmente se presenta con compromiso sensitivo manifestado por adormecimiento, parestesias o dolor de tipo neurálgico del brazo. Luego, aparece el compromiso motor expresado como disminución de los reflejos osteotendinosos, debilidad muscular o atrofia muscular, en aproximadamente el 50% de los casos.

En el 80% de los pacientes que padecen estos cuadros que van desde leves a moderados y además transitorios, toda la patología se resuelve durante el primer año de su evolución.

Se han comprobado alteraciones electromiográficas y en los estudios de conducción nerviosa en el 25% de los pacientes. El patrón más característico es el enlentecimiento en la velocidad de conducción del plexo braquial en el segmento de salida del tórax.

La normalización de estos estudios suele ocurrir luego de los 2 años posteriores a la desaparición del cuadro clínico- neurológico.

Los factores asociados al aumento de la incidencia de la plexopatía braquial son: el uso de quimioterapia adyuvante, la irradiación axilar con dosis mayores a 50 Gy, la técnica de 3 campos, fracciones diarias mayores a 2 Gy, la edad (menor de 40 años) y la profundidad de la disección nodal linfática. (29, 30).

BIBLIOGRAFÍA

- 1) **A Consumer's Guide Early Breast Cancer Radiotherapy. National Breast Center HP 19-2-1998.**
- 2) **A Bioestadistical Evaluation Of Complications From Mastectomy. C. Say And W. Donegan. Surgery Gynecology And Obstetrics Vol. 138, No. 3, Pag. 330. March 1974**
- 3) **Swedborg I. The effect of pre and post mastectomy radiotherapy on the degree of edema, shoulder joint morbidity and gripping force. Cancer; Vol. 47 : 877. 1981**
- 4) **Maunsell E, Brisson J, Deschenes L: Arm problems and psychological distress after surgery for breast cancer. Can. J. Surg. 36: 315-320, 1.**
- 5) **Furey DC, Macgilluray DC, Castiglione CL, et al: Wound complications in patients receiving adjuvant chemotherapy after mastectomy and immediate breast reconstruction for breast cancer. J. Surg. Oncol. 55: 194-197, 1994.**
- 6) **G. Delouche, Conservation treatment of early breast cancer : Long term results and complications I.J.R.O.B.P Vol 13 pag. . 1987.**
- 7) **Kissin MW et al: Risk of lymphedema following the treatment of breast cancer. Br. J. Surg.,Vol. 7: 580. 1986.**
- 8) **Linn PPY et al. Impact of axillary lymphnode dissection on the therapy of breast cancer patients. J. Clin. Oncol. Vol 11: 1536. 1993.**
- 9) **Werner RS et al Arm edema in conservatively managed breast cancer .Obesity is a mayor predictive factor . Radiology.180.177. 1991.**
- 10) **Rittov N et al Influence of adjuvant irradiation on the development of late arm lymphedema. Acta Oncol. Vol. 27, 667. 1988.**
- 11) **Ivens D et al assesment of morbidity from complete axillary dissection. Br. J. Cancer Vol. 66: 136. 1992.**
- 12) **Pezner RD et al.: Arm lymphedema in patients treated with conservatively for breast cancer. Int. J. Radiation Biol. Phys.. Vol. 12, pp. 2079. 1986.**
- 13) **Match R.: Radiation-induced brachial plexus paralysis. Arch. Surg. Vol. 110: 384. 1975.**
- 14) **Stoll B, Andrews J.: Radiation induced peripheral neuropathy. Be. Med. J. Vol. 1: 834. 1975.**

- 15) Palmer A, Botanic L, Herzog A. et al.: Reversible brachial plexopathy.
- 16) Rubin DI: Arteritis and brachial plexus neuropathy as delayed complications of radiation therapy. Mayo Clinics Proc. Vol. 76 (8) 849-852. 2001 Aug.
- 17) Powell S, Cooke J, Parsons C.: Radiation-induced brachial plexus injury: follow-up of two different fractionation schedules. Radiother Oncol 1990, 18:213.
- 18) Pierce S., et al.: Long term radiation complications following conservative surgery and radiation therapy in patients with early breast cancer. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1992; 23:915.
- 19) Lingos T. et al: Radiation Neumonitis in breast cancer patients treated with conservative surgery and radiation therapy. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1991; 21:355.
- 20) Markiewicz DA, Schultz DJ, Haas JA, et al: The effects of sequence and type of chemotherapy and radiation therapy on cosmesis and complications after breast conserving surgery and radiation therapy in stage I and II breast cancer. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. Vol. 35:661-688, 1996.
- 21) Leibell-Phillips Text book of Radiation Oncology. Saunders 1998.
- 22) CANCER .Principles and Practice of Oncology De Vita, Hellmann, Rosenberg. 5 Edition Lippincott-Raven 1997.
- 23) Spanos DA (Jr), Montague ED, Fletcher GH: Late complication only for advanced breast cancer. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 6, pp 1473-1476. 1980.
- 24) Rescigno J, McCormick B, Brown A and Myskowski P: Breast cellulitis after conservative surgery and radiotherapy. Int. J. Oncology Biol. Phys., Vol. 29, Nº 1, pp. 163-168,1994.
- 25) Gyenes G, Fornander T, Carlens P and Rutqvist LE: Morbidity of ischemic heart disease in early breast cancer 15 – 20 years after adjuvant radiotherapy. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. Vol. 28, Nº 5, pp. 1235-1241. 1994.
- 26) Rutqvist LE, Lax I, Fornander T, and Johansson BA: Cardiovascular mortality a randomized trial of adjuvant radiation therapy versus surgery alone in primary breast cancer. Int. J. Oncology Biol. Phys., Vol. 22, Nº 5, pp. 887-896. 1992.

27) Cuzick J, Steward H, Rutqvist L, Houghton J, et al.: Cause – specific mortality in long – term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, Vol. 12, Nº 3 (March), pp. 447-453. 1994.

28) Rotstein S, Lax I, Svane G: Influence of radiation therapy on lung-tissue in breast cancer patients: CT-assessed density changes and associated symptoms. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 18, pp. 173-180. 1990.

29) Salner AL, Botnick LE, Herzog AG, et al.: Reversible brachial plexopathy following primary radiation therapy for breast cancer. *Cancer Treatment Reports*, Vol. 65, Nº 9-10, pp. 797-802. 1981.

30) Olsen NK, Pfeiffer P, Johannsen I, et al.: radiation-induced brachial plexopathy: neurological follow-up in 161 recurrence-free breast cancer patients. *Int. J. Radiation Biol. Phys.*, Vol. 26, Nº 1, pp. 43-49. 1993.

31) Fowble B, Hanlon A, Freedman G, Nicolaou N, and Anderson P: Second cancer after conservative surgery and radiation for stages I-II cancer: identifying a subset of women at increased risk.. *Int. J. Radiation Biol. Phys.*, Vol. 51, Nº 3, pp. 679-690. 2001.

32) Bobin JY, Rivoire M, Delay E, El Arini A, Mignotte H, Wagner P., and Zltoff P: Radiation induced sarcomas following treatment breast cancer: presentation of a series of 14 cases treated with an aggressive surgical approach. *Journal of Surgical Oncology*, Vol. 57, pp. 171-177. 1994.

33) H, Zimmermann FB, Stoll P, et al.: Fatigue, serum cytokines levels, and blood cell counts during radiotherapy of patients with breast cancer. *Int. J. Radiation Biol. Phys.* Vol. 51, Nº 3, pp. 691-66698. 2001.