

RADIOTERAPIA HIPOFRACCIONADA EN EL TRATAMIENTO PRESERVADOR DEL CÁNCER DE MAMA EN ESTADIO PRECOZ RESULTADOS PRELIMINARES

SARA OTT I, NELSON URDANETA L, ANDRÉS VERA G, LAURA RUAN S, PERFECTO ABREU D, BELKIS LÓPEZ, ENRIQUE M GUTIÉRREZ, RAÚL VERA V.

CENTRO MÉDICO DOCENTE LA TRINIDAD, UNIDAD DE RADIOTERAPIA ONCOLÓGICA DEL INSTITUTO CLÍNICO LA FLORESTA, CARACAS, VENEZUELA.

RESUMEN

OBJETIVO: Resultados preliminares del tratamiento con radioterapia hipofraccionada, en pacientes con cáncer de mama en estadio precoz, y cirugía preservadora. **MÉTODO:** Análisis retrospectivo de 64 pacientes estadios 0, I y II, ganglios negativos, tratadas entre marzo 2009 abril 2011. Tratamiento con planificación conformada tridimensional, dosis de 42,6 Gy en 16 fracciones de 2,66 Gy a toda la mama, más dosis adicional de 7,98 Gy en 3 fracciones al lecho del tumor primario. **RESULTADOS:** La distribución por estadios fue: estadio 0 15/64 pacientes 23,4 %; estadio I 41/64 64,1 %, estadio II 8/64 12,6 %. Seguimiento de 1 a 2,3 meses, promedio 4,4 meses. Todas las pacientes se encuentran vivas, libres de enfermedad hasta el momento. Complicaciones agudas: 85,94 radiodermatitis grado 0-I (55/64), 7,81 % radiodermatitis grado II (5/64), 3,1 % grado III (2/64) y 2 pacientes no fueron evaluables, 6-24 meses después de finalizar la irradiación, 53,1 % no presentó complicaciones, 32,8 % (21/64) presentaron radiodermatitis grado I (eritema, hiperpigmentación), 1,6 % (1) dermatitis grado II, 2 pacientes dermatitis grado III, 6/64 (9,3 %) **CONCLUSIONES:** 3 estudios aleatorios han demostrado la efectividad de los regímenes de hipofraccionamiento, resultados comparables a los esquemas de fraccionamiento convencional. Los resultados preliminares, nos animan a continuar el empleo de estos esquemas de radioterapia en la práctica clínica. Es necesario un mayor tiempo de seguimiento en la serie de pacientes presentadas, para evaluar los resultados de control local, sobrevida y morbilidad tardía por radioterapia.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, mama, tratamiento, preservador, radioterapia hipofraccionamiento, complicaciones.

Recibido: 23/10/2011 Revisado: 12/01/2012
Aceptado para publicación: 10/03/2012

SUMMARY

OBJECTIVE: Preliminary results obtained with hypofractionated radiotherapy in patients with early breast cancer who have undergone breast conserving surgery. **METHODS:** Retrospective analysis 64 patients treated from March 2009- April 2011. Treated with 3D conformal radiation therapy; dose 42.6 Gy in 16 fractions 2.66 Gy was given to the breast followed by a boost to tumor bed of 7.98 Gy in 3 fractions. **RESULTS:** Distribution according to stage was: Stage 0 15/64 patients 23.4 %; stage I 41/64 64.1 % and stage II 8/64 12.6 %. Mean follow up 4, 4 months, with range 1 to 2.3 months. All patients are alive and free of disease, at moment analysis the data. Acute complications: Grade 0-1 skin reactions 85.94 % (55/64), grade II 7.81 % (5/64), grade III 3,1 % (2/64), 2 patients could not be evaluated. 6-24 months after completion treatment 53,1 % had no complications; 32.8 % (21/64) grade I dermatitis (Erythema, hyperpigmentation); 1.6 % (1) grade II, 2 patients grade III dermatitis, 6/64 patients (9.3 %) there was mild subcutaneous fibrosis. **CONCLUSIONS:** 3 randomized clinical trials, regimens of hypo fraction y have produced results comparable to conventional fractionation. The preliminary results of this study are encouraging; we continue to apply this regimen in the clinical practice. Obviously a longer follow up time is necessary to determine results regarding survival, local control and chronic complications of radiotherapy in the present study.

KEY WORDS: Cancer, breast, treatment, preserver, radiotherapy, hypo fractionated, complications.

Correspondencia: Dra. Sara Ott Itriago. Centro Médico Docente la Trinidad, Av. Intercomunal, el Hatillo, Unidad Santa Inés, sótano 2. Caracas. Tel: 02129422027. E-mail: saraotti@gmail.com.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento preservador del cáncer de mama es una modalidad bien establecida en la actualidad para el carcinoma de mama en estadio precoz, la cual está fundamentada en múltiples estudios clínicos. La radioterapia constituye una parte esencial de este método terapéutico, para evitar la extirpación total de la glándula mamaria, y obtener resultados satisfactorios de control local y sobrevida⁽¹⁻⁵⁾. Tradicionalmente el tratamiento radiante en estos casos, se ha administrado utilizando esquemas de fraccionamiento convencional, empleando dosis del orden de 45 Gy a 50 Gy a toda la glándula mamaria, y una dosis adicional al lecho del tumor primario (*boost*) de 10 a 14 Gy con fracciones diarias de 1,8 a 2,0 Gy 5 veces a la semana. El empleo de hipofraccionamiento en cáncer de mama, en la década de 1960-1970, produjo un aumento de las complicaciones tardías de la radioterapia, porque al desarrollar estos regímenes de tratamiento a menudo no se redujo de manera adecuada la dosis total de radiación. Más recientemente han aparecido varios ensayos clínicos que han demostrado la utilidad de la radioterapia hipofraccionada, en esta enfermedad neoplásica⁽⁶⁾, en los cuales se realizó un ajuste de la dosis total, para lograr un equivalente biológico de la dosis similar al fraccionamiento estándar. Estos esquemas de tratamiento tienen la ventaja de reducir el número de fracciones de radioterapia acortando el tiempo total de tratamiento, lo cual facilita la aplicación del mismo para los pacientes de domicilio lejano y personas ancianas, pudiéndose al mismo tiempo reducir los costos, y además lograr una mejor integración con el tratamiento sistémico.

Hasta el momento hay 3 estudios aleatorios que demuestran que el esquema de radioterapia hipofraccionada es similar al convencional con respecto a las recurrencias locales, resultados

cosméticos y sobrevida, recomendando su uso en la práctica clínica⁽⁷⁻⁹⁾.

Estos resultados nos han motivado a comenzar a utilizar estos esquemas, en el tratamiento preservador del cáncer de mama en estadio precoz. En el presente trabajo se presenta la experiencia preliminar, en las pacientes tratadas con regímenes de hipofraccionamiento en la Unidad de Radioterapia Oncológica del Instituto Médico La Floresta y en el Servicio de Radioterapia La Trinidad del Centro Médico Docente La Trinidad, en los últimos 2 años.

MÉTODO

Se realizó un análisis retrospectivo de 64 pacientes con cáncer de mama en estadio precoz, estadios I y II, ganglios negativos, tratadas con cirugía preservadora y radioterapia hipo fraccionada, en el período marzo de 2009 a abril 2011. Se excluyeron pacientes con mamas grandes, enfermedad cardiovascular severa, enfermedades del colágeno.

Todas las pacientes recibieron radioterapia posoperatoria con planificación conformada tridimensional. Se obtuvieron imágenes del tórax por medio de un tomógrafo helicoidal de 64 cortes, en posición supina y utilizando un soporte de mama en plano inclinado. Se delimitaron los volúmenes "blanco" (mama y el lecho del tumor primario) y los órganos a riesgo (pulmones y área cardíaca) en cada una de las pacientes. El volumen tumoral clínico (CTV) inicial incluyó toda la glándula mamaria palpable, la cual se delimita por medio de alambres metálicos radiopacos. El volumen de planificación (PTV) incluye al CTV, más un margen usualmente de 2 cm en sentido cráneo caudal. Se emplean campos tangenciales opuestos y fotones de 6 MEV para el tratamiento de la mama, los cuales se conforman por medio del colimador multiláminas, para excluir el área cardíaca y disminuir al máximo la irradiación del tejido pulmonar. Se realiza

dosimetría en 3D, para determinar la dosis en la glándula mamaria, empleando cuando sea necesario filtros en cuña, para lograr una mayor homogeneidad en la distribución de la dosis. Por medio de histogramas de dosis- volumen se evalúa la dosimetría, a nivel de la mama y la dosis en órganos a riesgo (Figura 1 y 2).

El esquema de tratamiento utilizado, fue similar al del estudio de Canadá⁽⁹⁾, con la variante de emplear una dosis adicional de refuerzo

(*boost*) al lecho del tumor. Se administró una dosis de 42,6 Gy en 16 fracciones de 2,66 Gy a toda la glándula mamaria, seguida de una dosis adicional de 7,98 Gy en 3 fracciones al lecho del tumor, utilizando haz de electrones o campos tangenciales opuestos reducidos con fotones de 6 MEV, dependiendo de la profundidad del lecho tumoral. La toxicidad aguda y tardía fue evaluada según los criterios del grupo de Radioterapia Oncológica (RTOG)⁽¹⁰⁾.



Figura 1.

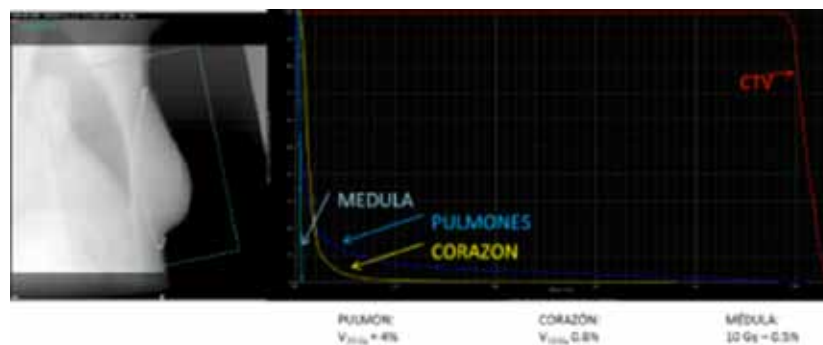


Figura 2. Imagen portal de verificación e histograma dosis volumen.

RESULTADOS

La edad promedio de las pacientes fue de 59 años, con un rango de 34-84 años. De acuerdo a la clasificación por estadios se encontró que 15/ 64 pacientes eran carcinoma *in situ*, correspondiendo al 23,4 % 41/64 pacientes 64,1 % estadio I y 8/64 pacientes estadio II, representando el 12,6 %. El tamaño promedio de los tumores tratados fue de 1,5 cm, con un rango de 0,3 cm a 5 cm. El volumen promedio de la mama fue de 540,7 cm³. El tiempo de seguimiento osciló de 1 a 2,3 meses, con un promedio de 4,4 meses. Todas las pacientes se encuentran vivas, libres de enfermedad hasta el momento de análisis de los datos. En relación a las complicaciones agudas se observó que el 85,94 % presentó radiodermatitis grado 0-I (55/64 pacientes), 7,81 % radiodermatitis grado II (5/64 pacientes), 3,1 % grado III (2/64 pacientes) y 2 pacientes no fueron evaluables.

EN TRATAMIENTO



POSTERIOR A TRATAMIENTO (2 meses)



Figura 3.

Las pacientes con suficiente tiempo de seguimiento, fueron evaluadas 6-24 meses después de finalizar la irradiación. El 53,1 % de la población no presentó complicaciones: 32,8 % (21/64) presentaron radiodermatitis grado I (eritema, hiperpigmentación), 1,6 % (1 paciente) dermatitis grado II y 2 pacientes dermatitis grado III, que lo asociamos a mamas muy péndulas. En 6/64 pacientes (9,3 %) observamos fibrosis leve del tejido celular subcutáneo. Los resultados cosméticos fueron buenos (Figura 3).

DISCUSIÓN

Se ha demostrado que los tejidos sanos y malignos tienen 2 tipos de respuesta a la radioterapia, que son la reacción aguda y la tardía, lo que se revela en la radio sensibilidad. Estos conceptos han sido definidos en el modelo lineal cuadrático (relación α/β) que nos permite predecir las diferentes respuestas de los tejidos. El tejido mamario tiene una relación α/β baja, lo que hace que sea más sensible al tamaño de la fracción. Estos modelos biológicos apoyan el concepto de hipo- fraccionamiento, donde con un incremento leve de la fracción diaria y una disminución leve de la dosis total, es equivalente al fraccionamiento estándar con respecto al control local y la morbilidad tardía a la radiación ^(11,12).

El grupo de Oncología Clínica de Ontario (COG) condujo uno de los primeros trabajos de hipo-fraccionamiento, con 1 234 pacientes con cáncer de mama, ganglios negativos y márgenes libres, tratadas con cirugía preservadora ^(9,13). Estos investigadores compararon el régimen hipofraccionado de 42,5 Gy en 16 fracciones en 22 días (2,66 Gy) vs., el estándar de 50 Gy en 25 fracciones en 35 días (2 Gy/día), observando que con un seguimiento de 5-8 años, la incidencia de recurrencia local fue de 3,2 % para el grupo estándar y de 2,8 % para el grupo hipofraccionado. En relación a los resultados

cosméticos, estos fueron buenos en un 77 % de los pacientes del grupo estándar y 77 % en el tratado con hipo-fraccionamiento. La toxicidad en piel grado II - III, fue infrecuente, de 3 % en ambos grupos. Igualmente, la fibrosis del tejido celular subcutáneo fue de 5 % y 7 % respectivamente.

En los estudios del Reino Unido, START A y START B se realizó una comparación del régimen estándar de radioterapia vs., el hipofraccionado, ambos estudios fueron llevados en paralelo evaluando el control locorregional del tumor, efectos sobre los tejidos normales, calidad de vida e impacto económico. En estos ensayos clínicos se permitió el uso de quimioterapia y/u hormonoterapia. En el START A se midió la sensibilidad de los tejidos normales y malignos al tamaño de la fracción comparando 2 esquemas de hipo- fraccionamiento con la finalidad de determinar cuál esquema equivale al convencional: 39 Gy en fracciones de 3 Gy y 41,66 Gy en fracciones de 3,2 Gy vs. 50 Gy en fracciones de 2,0 Gy ^(7,8).

El START A ⁽⁷⁾ incluyó 2 236 pacientes con cáncer de mama invasivo, pT1-3PN0-1M0, mayores de 18 años que necesitaron radioterapia posterior a cirugía preservadora o mastectomía. El seguimiento medio fue de 5,1 años y máximo de 8 años, encontrándose el 84,1 % de las pacientes vivas sin recaída y 4,2 % de las pacientes con recaída locorregional, no observándose diferencia estadísticamente significativa entre los 3 grupos. Las recaídas a distancia, la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global fueron similares en los distintos esquemas de fraccionamiento.

El START B ⁽⁸⁾ incluyó 2 215 mujeres asignadas a 2 esquemas diferentes: 40 Gy en 15 fracciones a 2,67 Gy/día en 3 semanas vs. 50 Gy en 25 fracciones a 2,6 Gy en 5 semanas con el objetivo de medir recurrencia locorregional, efectos sobre tejidos normales y calidad de vida. Con un seguimiento medio de 6 años, el riesgo de recurrencia locorregional a los 5 años fue de 2,2 % en el régimen de 40 Gy y 3,3 % en el de

50 Gy, sin diferencia significativa entre los 2 grupos. Los cambios en la apariencia de la mama y endurecimiento fueron significativamente menores (P = 0,02) en el grupo hipofraccionado comparado con el fraccionamiento convencional de 50 Gy.

En ambos estudios del Reino Unido el seguimiento es muy corto para determinar el potencial daño cardíaco, la prioridad es proteger el corazón a la exposición de la radiación, lo cual ahora es posible con las nuevas tecnologías. La proporción de pacientes con resultados cosméticos excelentes o buenos es similar en ambos grupos; concluyendo que 40 Gy en 15 fracciones en 3 semanas ofrece un control locorregional y cosmético bueno, equivalente al estándar de 50 Gy en 25 fracciones en 5 semanas.

Whelan y col., ⁽¹³⁾ condujeron un estudio con 1 234 pacientes con cáncer de mama invasivo, axila negativa sometidas a cirugía preservadora, asignadas en formas aleatoria a 50 Gy en 25 fracciones en 35 días (grupo control) o 42,5 Gy en 16 fracciones en 22 días (grupo hipo fraccionado). Se excluyeron pacientes con carcinoma *in situ*, márgenes comprometidos, tumores mayores de 5 cm y mamas voluminosas. La recurrencia local a los 10 años fue de 6,7 % en el grupo control y 5,2 % en el grupo hipofraccionado. El hipofraccionamiento parece ser menos efectivo en tumores de alto grado, con una recurrencia local a los 10 años de 4,7 % en grupo control contra 15,6 % en grupo hipofraccionado. La sobrevida a los 10 años fue de 84,4 % en el grupo control vs. 84,6 % en el grupo hipofraccionado. No hubo diferencias en cuanto a los resultados cosméticos en los 2 grupos. A los 10 años, 71,3 % de las mujeres del grupo control obtuvieron un resultado cosmético de excelente a bueno, en comparación con 69,8 % en el grupo hipofraccionado. Con un seguimiento de 12 años, el riesgo de recurrencia local es bajo en ambos grupos; sin embargo, en el subgrupo de pacientes de alto riesgo (alto grado nuclear) el régimen hipofraccionado parece ser menos efectivo.

La radioterapia se ha asociado con un aumento en el riesgo de muerte por enfermedad coronaria, usualmente observado posterior a los 10 años de tratamiento. En este trabajo no hubo diferencia en cuanto a sobrevida global en ambos grupos con un seguimiento de 12 años, y tampoco en la incidencia de enfermedad cardíaca, 1,5 % con fraccionamiento estándar vs. 1,9 % con radioterapia hipofraccionada ⁽¹³⁾.

Williamson y col. del *Hospital Princess Margaret* han extrapolado la experiencia del tratamiento hipofraccionado en carcinoma invasivo al carcinoma ductal *in situ*. Estos autores evaluaron 366 pacientes con diagnóstico carcinoma ductal *in situ* o carcinoma micro invasivo (≤ 1 mm de invasión) tratadas con cirugía preservadora con o sin muestreo ganglionar. El 39 % de las pacientes recibieron 50 Gy en 25 fracciones y 61 % recibieron esquemas hipofraccionados: 42,2 Gy en 16 fracciones o 40 Gy en 16 fracciones más dosis de refuerzo al lecho tumoral (12,5 Gy). Las recurrencias locales han sido similares a los 4 años, 6 % para el esquema control vs. 7 % para los grupos hipofraccionados. En los tumores de alto grado nuclear se observó un aumento del riesgo de recurrencias, 11 %, comparado con un 4 % para las lesiones grado II y ninguna para el grado I ($P=0,029$). La presencia de comedo-necrosis, se asoció con un riesgo de recurrencias locales del 8 % a los 4 años, vs. 2 % en ausencia de este factor. Estos autores concluyen que no hay diferencia entre los esquemas hipofraccionados y convencionales, en pacientes con carcinoma ductal *in situ*, con una baja tasa de recurrencia local ⁽¹⁴⁾. Las mamas

voluminosas generalmente se asocian con una dosis no homogénea lo que influye para una mayor incidencia de reacciones agudas ⁽¹⁵⁾. Los resultados preliminares del presente trabajo tienden a indicar, que las complicaciones y los resultados cosméticos, observados en las 64 pacientes tratadas con hipofraccionamiento, parecen ser comparables a los regímenes de fraccionamiento convencional. Obviamente es necesario un mayor tiempo de seguimiento en esta serie, para evaluar los resultados de control local, cosméticos y sobrevida. La radioterapia con esquemas de hipo-fraccionamiento moderado en períodos de 3 a 4 semanas, en el tratamiento preservador del cáncer de mama, produce resultados comparables a los esquemas de fraccionamiento convencional de 50 Gy en 25 fracciones, en cuanto al control local y morbilidad por radiación. En 3 estudios aleatorios se ha demostrado la efectividad de estos regímenes de fraccionamiento, más convenientes para las pacientes, para los servicios de radioterapia, y la integración con otras modalidades terapéuticas. Los resultados preliminares del presente estudio, nos animan a continuar el empleo de estos esquemas de radioterapia en la práctica clínica. Es necesario un mayor tiempo de seguimiento en esta serie de pacientes presentadas, para evaluar los resultados de control local, sobrevida y morbilidad tardía por radioterapia. El modelo lineal cuadrático nos permite calcular la dosis equivalente biológica para administrar una dosis por fracción mayor en un tiempo más corto, sin incrementar la toxicidad del tejido normal ⁽¹⁵⁾.

REFERENCIAS

1. 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 radiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;247:1233-1241.

2. 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;328:1587-1591.
3. Clark RM, Whelan T, Levine M, Roberts R, Willan A, McCulloch P, et al. Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillaries dissection or node negative breast cancer: An update *J Natl Cancer Inst*. 1996;85:1659-1664.
 4. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of the surgery for early breast cancer on local recurrence and 15 years survival: An overview of the randomized trials. *Lancet*. 2005;366:2087-2106.
 5. Haffty BG, Sucre CV, Vera A. Cáncer de mama. En: Urdaneta N, Vera A, Peschel RE, Wilson LW, editores. *Radioterapia oncológica enfoque multidisciplinario*. Colombia: Disinlimed; 2009.p.671-729.
 6. Yarnold J, Bentzen SM, Coles C, Haviland J. Hypofractionated whole breast radiotherapy for women with early breast cancer myths and realities. *Int J Radiat Oncol Phys*. 2011;79(1):1-9.
 7. START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, et al. The UK standardization of breast radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypo fractionation for treatment of early breast cancer: A randomized trial. *Lancet Oncol*. 2008;9(4):331-341.
 8. START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, et al. The UK standardization of breast radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy fractionation for treatment of early breast cancer: A randomized trial. *Lancet Oncol*. 2008;371(9618):1098-1107.
 9. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia Shypo, et al. Long term results of hypo fractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2010;11:513-520.
 10. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG/EORTC). Acute and late radiation morbidity score criteria. En: *Principles and Practice of Radiation Oncology*. Halperin E, Perez C, Brady L, editores. 5ª edición. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
 11. Qi XS, White J, Li XA. Is α/β for breast cancer really low? *Radiother Oncol*. 2011;100(2):282-288.
 12. Théberge V, Whelan T, Shaitelman SF, Vicini FA. Altered fractionation: Rationale and justification for whole and partial breast hypo fractionated radiotherapy. *Semin Radiat Oncol*. 2011;21(1):55-65.
 13. Whelan T, Kim DH, Sussman J. Clinical Experience using hypo fractionated radiation schedules in breast cancer. *Semin Radiat Oncol*. 2008;18:257-264.
 14. Williamson D, Dinniwell R, Fung S, Pintilie M, Done SJ, Fyles AW. Local control with conventional and hypo fractionated adjuvant radiotherapy after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ. *Radiother Oncol*. 2010;95:317-320.
 15. Deantonio L, Gambaro G, Beldi D, Masini L, Tunesi S, Magnani C, et al. Hypo fractionated radiotherapy after conservative surgery for breast cancer: Analysis of acute and late toxicity. *Radiat Oncol*. 2010;5:112.