



UNIVERSIDAD  
DE LA REPÚBLICA  
URUGUAY

**FACULTAD DE MEDICINA**  
**UNIVERSIDAD DE LA REPUBLICA**



**HOSPITAL DE CLINICAS “DR. MANUEL QUINTELA”**

**“CÁTEDRA ONCOLOGÍA RADIOTERAPICA”.**

**MONOGRAFÍA**

**TEMA: RADIOTERAPIA HIPOFRACCIONADA EN CÁNCER DE MAMA.**

**DIRECTOR: PROF. DR. ALDO QUARNETI**

**REALIZADO POR:**

*DRA. SUANY MAGDALY MEJIA BUESO*

**MONTEVIDEO – URUGUAY**

**2017**

## INDICE GENERAL

RESUMEN TÉCNICO .....	3
RADIOTERAPIA HIPOFRACCIONADA EN CÁNCER DE MAMA .....	5
INTRODUCCIÓN .....	5
Objetivo general del trabajo .....	10
Objetivos específicos .....	10
MÉTODO .....	11
RESULTADOS.....	13
DISCUSION .....	15
AGRADECIMIENTOS .....	27
FIGURAS Y TABLAS .....	28

## RESUMEN TÉCNICO

Objetivo: Resultados iniciales del tratamiento con régimen de Radioterapia Hipofraccionada, en pacientes con cáncer de mama, estadios iniciales.

Método (\*): Se realizó un análisis tipo retrospectivo en un total de 17 pacientes estudiadas en Estadios I y II, ganglios linfáticos negativos, tratadas en el periodo entre Junio 2013 a Febrero 2015. El tratamiento se realizó con planificación 3D, dosis de 42,6 Gy en 16 fracciones de 2,66 Gy/día a toda la mama, más dosis adicional de sobreimpresión de 10 Gy al lecho del tumor primario dosis fracción 250cGy/día, de lunes a viernes.

Se realizó un seguimiento en dos periodos: el primero desde los 6-24 meses de haber finalizado la irradiación, el segundo desde los dos a los tres años de haber recibido tratamiento radiante.

En este seguimiento se hizo citar a las 17 pacientes, y de acuerdo a consentimiento informado se le hicieron tomas fotográficas para evaluar el estado de las mama, a nivel de su cosmética.

Resultados: La distribución por estadio fue: Estadio I 13 de 17 pacientes, Estadio II 4 de 17 pacientes.

Las pacientes estudiadas han sobrevivido, no muestran señales de enfermedad hasta el momento.

Complicaciones Agudas: 76% radiodermatitis grado I, 18% radiodermatitis grado II, y 6% radiodermatitis grado III.

6-28 meses después de haber finalizado la irradiación: 94% no presento complicaciones, 6% presento induración leve del tejido celular subcutáneo. No hubo complicaciones mayores.

Conclusiones: Varios estudios aleatorios demostraron la validez de los esquemas de hipofraccionamiento.

El método realizado obtuvo resultados positivos que indican que puede ser utilizado en sustitución a los regímenes de fraccionamiento convencional. Sin embargo, sería recomendable prolongar el seguimiento de las pacientes estudiadas para poder tener mayor certeza de la eficacia del hipofraccionamiento mediante el control local, sobrevida y morbilidad.

**PALABRAS CLAVE:** cáncer de mama, radioterapia, hipofraccionamiento, tratamiento conservador, complicaciones.

## **RADIOTERAPIA HIPOFRACCIONADA EN CÁNCER DE MAMA**

### **INTRODUCCIÓN**

El tratamiento conservador de cáncer de mama es un método ampliamente utilizado en la actualidad para casos precoces de cáncer de mama, varios estudios clínicos validan su efectividad. Así lo corrobora una actualización de un meta análisis realizado por el Grupo de colaboradores de cáncer de mama temprano donde mostraron que la irradiación a la mama después de una cirugía conservadora tiene un impacto positivo en la sobrevida en las pacientes con cáncer de mama.

Antiguamente se realizaban cirugías mucho más radicales para el tratamiento de cáncer de mama en estadios iniciales, fueron los trabajos de Veronesi que cambiaron la perspectiva en ser más conservador y lograr un mejor control de la enfermedad.

La Radioterapia es un pilar fundamental en este método terapéutico, para evitar la extirpación total de la mama y obtener óptimos resultados a nivel de control local y sobrevida.

La Radioterapia es una modalidad de tratamiento médico, que utiliza radiaciones ionizantes, es decir rayos X de alta energía, a nivel local, para tratar patologías malignas, y algunas benignas. Su objetivo es la destrucción de células tumorales, causando el menor daño posible a los tejidos sanos que rodean a dicho tumor. Se ha observado en los últimos años, que la radioterapia juega un papel fundamental en los tratamientos de pacientes oncológicos, ya que al menos un 60% del total de pacientes han recibido o requieren tratamiento radiante.

El objetivo de la Radioterapia en la mama es eliminar las células cancerosas que de alguna manera persistieron después de la cirugía.

Se estima que, al administrar radioterapia posterior a una cirugía conservadora, se logra disminuir el riesgo de recidiva local hasta en un 70% y a su vez se logra reducir la mortalidad por cáncer de mama.

Este tratamiento se ofrece a todas las pacientes que han sido intervenidas quirúrgicamente de manera conservadora, y en algunos casos en pacientes operadas con mastectomía radical, de acuerdo a sus factores de riesgo, hallazgos en la anatomía patológica. Si tras la cirugía es necesario añadir quimioterapia, la radioterapia se administra después de la misma.

Históricamente el tratamiento de radioterapia en esta patología, se ha administrado utilizando esquemas de fraccionamiento estándar, utilizando dosis del orden de 48 a 50Gy a toda la glándula mamaria, y una dosis adicional al lecho del tumor primario (boost) de 16 a 18 Gy con fracciones diarias de 2Gy al día cinco veces a la semana.

Con respecto a la adición del boost (sobreimpresión) aunque en la actualidad se encuentra estandarizado es importante hacer mención el trabajo que llevo a cabo esta conclusión. La Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (The European Organization for Research and Treatment of Cancer) realizó un experimento clínico para evaluar a 5.318 mujeres diagnosticadas con cáncer de mama en las etapas I ó II que se sometieron a una cirugía conservadora seguida por la dosis estándar de radiación. A la mitad de las pacientes se les administró una pequeña dosis adicional de radiación (16 Gy) al área donde se localizó el tumor, mientras que a la otra mitad no se le dio un tratamiento adicional. Los datos indicaron que la dosis adicional de radiación en el sitio donde se extirpó el tumor redujo la tasa general de recidiva local casi en el 50%. Las mujeres de 40 años de edad y más jóvenes mostraron grandes beneficios, presentándose recidiva local sólo en el 10,2% de las pacientes que recibieron boost,

en comparación con el 19,5% de aquellas que recibieron el tratamiento estándar. Las tasas de supervivencia en general y la manifestación de metástasis a distancia fueron similares si las mujeres recibieron un refuerzo adicional de radiación o terapia estándar. Los efectos secundarios, incluidos los resultados cosméticos y la fibrosis (formación de cicatriz en el tejido), no se afectaron con la radiación adicional.

En los centros de radioterapia públicos a nivel nacional en el Uruguay, se ha establecido como protocolo utilizar dosis total de 50Gy a toda la mama, con un fraccionamiento de 200cGy/día, cinco veces por semana, y una sobreimpresión al lecho quirúrgico de 16Gy 2Gy/día, cinco veces por semana. Esto se encuentra estipulado en la Pautas Nacionales de Radioterapia (PRONACAN), auspiciado por el Ministerio de Salud Pública.

Este esquema ha evolucionado de forma pragmática y se basa en la suposición de que una dosis total alta administrada en pequeñas fracciones de 2 Gy mantiene la totalidad de daño tisular normal al mínimo mientras se gana el nivel máximo de control del tumor.

En nuestra curva de sobrevida en la cual el eje de las coordenadas tenemos la respuesta y en el eje de las abscisas tenemos la fracción en Gy, el modelo tradicional de fraccionamiento nos traduce que la curva de control tumoral tiene un cociente alfa beta mayor de 10Gy, y la curva de efectos adversos tardíos nos muestra un cociente alfa beta menor de 10Gy.

Otro proceso importante en el fraccionamiento es la sensibilidad a tamaño de la fracción según el Ciclo Celular. Está demostrado que las fases M G2 G1 S de Recombinación Homóloga (20%) insensibles al tamaño de fracción, y la unión final (80%) es sensible al tamaño de la fracción.

Los modelos radiobiológicos sugieren que una dosis diaria mayor (Hipofraccionamiento) administrada en un tiempo más corto (terapia acelerada) podría ser igual de eficaz en el tratamiento de cáncer de mama.

Siguiendo el modelo radiobiológico, los tejidos normales y malignos oscilan en sus respuestas al tamaño de la fracción de radioterapia, esto es llamado sensibilidad al fraccionamiento. Las respuestas se explican mediante un modelo en el que la sensibilidad (medida por el grado de daño tisular de los tejidos normales y las tasas de recurrencia tumoral de los tumores malignos) y el tamaño de la fracción se representa por la relación de dos constantes  $\alpha$  y  $\beta$ . Donde el componente alfa es proporcional a la dosis, y el componente beta es proporcional al cuadrado de la dosis. Por lo tanto,  $\alpha/\beta$  es la dosis en la que ambos componentes son iguales. Cuanto menor sea la relación de  $\alpha$  a  $\beta$  (expresado en Gy), mayor es el efecto sobre los tejidos normales y malignos de los cambios en el tamaño de la fracción.

En la década de los sesenta se realizaron ensayos sobre el uso del régimen de hipofraccionamiento en cáncer de mama, lo que trajo como consecuencia un aumento de las complicaciones tardías de la radioterapia, porque al desarrollar estos esquemas de tratamiento no se redujo la dosis total de radiación.

En los últimos años las revistas médicas han publicado varios ensayos clínicos los cuales nos muestran el valor de la radioterapia en el esquema de hipofraccionamiento en esta patología, donde se realizó un ajuste de la dosis final para lograr un equivalente biológico comparable a la dosis de fraccionamiento estándar.

Estos regímenes de tratamiento tienen varias ventajas como ser disminuir el número de fracciones de radioterapia acortando el tiempo total de tratamiento, una mayor conveniencia para

pacientes de tercera edad y que viven lejos del centro hospitalario, reducción de costos al disminuir el tiempo en el equipo y además obtenemos una mejor integración con el tratamiento sistémico.

Hasta la fecha existen tres estudios aleatorios que concluyen que el esquema de radioterapia hipofraccionada da resultados similares al convencional con respecto a las recurrencias locales, resultados estéticos y sobrevida, por lo que se recomienda su uso en la práctica médica. Estos son: el START A, el START B del Reino Unido, y el estudio canadiense de Timothy Whelan. Aunque también es importante destacar los Ensayos Randomizados de Royal Marsden, publicado por la Revista The Lancet Oncology en 2006, donde dieron la primicia para desarrollar los siguientes trabajos que ahora nos dan la pauta para efectuar este tipo de tratamiento.

Los resultados de estos trabajos nos han impulsado a utilizar estos esquemas en el tratamiento conservador del cáncer de mama en estadio inicial, y con esto lograr establecer protocolos en los diferentes centros de radioterapia a nivel nacional.

El trabajo que presento a continuación se basa en la experiencia previa con pacientes tratadas mediante regímenes de hipofraccionamiento en cáncer de mama estadios precoces en el Servicio de Radioterapia del Centro Hospitalario Pereira Rossell, de la ciudad de Montevideo del periodo 2013 a 2015, con resultados a los dos y tres años de tratamiento.

### **Objetivo general del trabajo**

Demostrar que el esquema de Radioterapia Hipofraccionada es similar al convencional con respecto a control de recurrencias locales, resultados cosméticos y sobrevida.

### **Objetivos específicos**

- 1.** Dar a conocer los resultados de las pacientes estudiadas evaluando la cosmesis.
- 2.** Representar en tablas y gráficos la tasa de respuesta de control local y complicaciones agudas a corto y mediano plazo de las pacientes estudiadas.
- 3.** Exponer de manera general para fines estadísticos el promedio de casos en cuanto a histología, tamaño tumoral y estadio.

## MÉTODO

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo de las primeras 17 pacientes con cáncer de mama en estadios I y II, ganglios linfáticos negativos (T1-T2N0M0) tratadas con cirugía conservadora y radioterapia en régimen de hipofraccionamiento posterior, en el periodo de Junio de 2013 a Marzo del año 2015. No se incluyeron pacientes con enfermedades cardiovasculares y mamas grandes.

Del total de las pacientes, 15 recibieron radioterapia post operatoria con planificación conformada tridimensional, 1 de 17 pacientes no fue operada y se realizó tratamiento en 2D, para 1 de 17 pacientes no tenemos los datos del tratamiento radiante.

Se obtuvieron imágenes vía tomografías de la zona del tórax para simulación, colocando a la paciente sobre una camilla plana, posición en decúbito dorsal con el brazo homolateral sobre la frente y la cabeza rotada. Luego estas imágenes se trasladaron al sistema de planificación en donde el oncólogo tratante se dispone a delimitar los volúmenes “blanco” (mama y el lecho quirúrgico) y los Órganos a riesgo (pulmones y área cardiaca) en cada una de las pacientes. El CTV (volumen tumoral clínico) inicial incluyo toda la glándula mamaria. El PTV (volumen de planificación) incluye al CTV, más un margen de seguridad de aproximadamente 2cm, en sentido cráneo caudal.

El sistema de planificación conformacional que se utilizo fue el disponible en ese entonces en nuestro centro, el software ASHA. En la planificación se utilizaron campos tangentes opuestos con una energía de fotones de 6 Mv para el tratamiento de la mama, los

cuales se conforman, para excluir el corazón y disminuir lo máximo posible la irradiación de los pulmones. En esta parte del tratamiento se trabajó en conjunto con el físico médico del servicio.

A través de la herramienta fundamental el histograma dosis-volumen se analiza la dosimetría, a nivel del CTV y la dosis en órganos a riesgo.

El régimen de tratamiento que se utilizó fue similar al del estudio de Canadá, con la diferencia que se añadió una dosis de refuerzo (boost) al lecho quirúrgico en 13 de las 17 pacientes estudiadas, esto se realizó a preferencia del oncólogo radioterapeuta tratante, ya que aún no existía un protocolo establecido.

Se administró una dosis de 42,6 Gy en 16 fracciones de 2,66Gy a toda la mama, seguida de una dosis adicional de 10Gy en 5 fracciones de 250cGy/día al lecho quirúrgico, utilizando campos tangentes opuestos con una energía de fotones de 6 Mv.

El tiempo total del tratamiento se realizó en 3.1 a 4 semanas.

Las complicaciones tardías y agudas se evaluaron según las pautas del grupo de Radioterapia Oncológica (RTOG).

Para plantear la tasa de complicaciones, se realizó un seguimiento en dos fases, a corto plazo a los 6, 12, 18 y 24 meses de haber finalizado el tratamiento, y un seguimiento a mediano plazo a los 2 y 3 años posterior a la irradiación.

Cabe hacer mención que, según las normas de ética, se le pidió consentimiento informado a cada una de las pacientes, todas aceptaron ser incluidas en este trabajo, evitando dar a conocer la identificación de las pacientes.

## RESULTADOS

De acuerdo a la clasificación histológica se encontró que 11 de 17 pacientes eran portadoras de un Carcinoma Ductal Infiltrante correspondiendo al 65%; 4 de 17 pacientes eran portadoras de un Carcinoma Ductal In situ, correspondiendo al 24%, 2 de 17 portadoras de Carcinoma Lobulillar, correspondiente al 11%.

La media en la edad de las pacientes estudiadas es de 68 años, con un rango de 56-81 años.

Con respecto al lugar de origen, se encontró que 13 de 17 pacientes provenían del interior del país correspondiendo a un 76% del total, y solamente un 24% son de la capital, Montevideo.

Según la clasificación TNM por Estadios 13 de 17 pacientes corresponde a Estadio I correspondiendo a un 76% del total, y 4 de 17 pacientes Estadio II, representando el 24% del total.

Los tumores tratados tenían un tamaño promedio de 13mm, con un rango que varía entre los 4 a 22mm.

Del total de las pacientes, se encontró que el 56% del total eran tumores de mama izquierda, y el 44% correspondían a tumores de mama derecha. Correlacionado con la literatura.

Todas las pacientes fueron controladas intra-tratamiento radiante, una vez por semana, el tiempo total del tratamiento oscilo entre 3.1 a 4 semanas.

Asimismo, la totalidad de las pacientes están fuera de enfermedad hasta el momento de la investigación.

Con respecto a la toxicidad por el tratamiento se observó que el 76% de las pacientes presentaron radiodermatitis grado I (13/17 pacientes), 18% radiodermatitis grado II (3/17 pacientes) y 6% radiodermatitis grado III (1/17).

El tiempo de seguimiento en estas pacientes, fue realizado en dos tiempos: control a corto y mediano plazo. El corto plazo incluye desde los 6-28 meses después de finalizada la irradiación. El mediano plazo se realizó en un intervalo de 2 años de haber finalizado el tratamiento radiante a 3 años y medio de haber finalizado el mismo.

Durante el seguimiento a corto plazo se encontró que el 94% de la población no presentó complicaciones, 6% presentó complicación leve dada por induración del tejido celular subcutáneo.

Durante el seguimiento a mediano plazo se encontró que el 70% de las pacientes no tuvo complicaciones, 12% presentaron fibrosis de la mama, 6% se encontró la cicatriz anfractuosa, y 12% no se pudieron evaluar ya que no acudieron a la consulta.

Los resultados en relación a la cosmesis en todas las pacientes fueron buenos tanto a corto como a mediano plazo, esto se corroboró mediante registro fotográfico de las pacientes en ambos seguimientos.

## DISCUSION

Para comenzar a discutir los resultados de este trabajo es importante profundizar en la radiobiología. Los tejidos responden de dos formas a la radioterapia, mediante la reacción aguda y la tardía, tanto tejidos sanos como malignos. Esto se puede comprobar a través de la radio sensibilidad.

El modelo radiobiológico clásico analiza diversos factores de respuesta a la irradiación, que se desencadenan tras el daño al DNA y que se han conocido como las 4 R de la radiobiología (Reparación, Redistribución, Re-oxigenación y Repoblación). En este modelo (el modelo lineal cuadrático) la irradiación, bien sea por acción directa o indirecta por radicales libres, causa daños en el ADN que pueden llevar a una aberración cromosómica que produzca finalmente la muerte celular. La relación entre ambos componentes de la muerte celular (el directo y el indirecto) se establece con el cociente alfa-beta ( $\alpha/\beta$ ). El componente  $\alpha$  de esta relación corresponde a la muerte celular directa, es decir el daño provocado a la célula de una vez y que no es posible reparar. El componente  $\beta$  corresponde a la muerte celular indirecta, es decir la célula muere debido a las continuas acumulaciones de daños sub-letales que ya no es posible de reparar. Esto ocurre porque a medida que aumenta la dosis, los mecanismos de reparación se van saturando, entonces la célula se hace incapaz de arreglar las aberraciones.

Teniendo claro estos dos componentes, podemos decir que el cociente alfa-beta corresponde a la dosis donde el efecto (o muerte celular) está dado por ambos mecanismos en la misma proporción, sin que predomine un efecto sobre otro.

El modelo lineal cuadrático (relación alfa/beta) demuestra lo mencionado en los párrafos anteriores, ya que logra predecir cuáles serán las respuestas de los tejidos (medida por el grado

de daño tisular de los tejidos normales y las tasas de recurrencia tumoral de los tumores malignos). Cuanto menor sea la relación de  $\alpha$  a  $\beta$  (expresado en Gy), mayor es el efecto sobre los tejidos normales y malignos de los cambios en el tamaño de la fracción. Los tejidos sanos de la mama y la caja torácica son sensibles al tamaño de la fracción, con valores de  $\alpha / \beta$  de 5 Gy o menos, cambios tan pequeños en el tamaño de la fracción pueden producir cambios relativamente grandes en los efectos de la radioterapia en estos tejidos. Esta sensibilidad es típica de los llamados tejidos normales de reacción tardía que tardan meses o años en desarrollar atrofia o fibrosis después de la radioterapia.

Se ha pensado anteriormente que el cáncer de mama es insensible al tamaño de la fracción y mejor tratado con fracciones de 2 Gy o menos. Sin embargo, algunos ensayos han probado la hipótesis de que el cáncer de mama es tan sensible al tamaño de la fracción como los tejidos normales de la mama y de la caja torácica subyacente. Si se confirma, estos hallazgos podrían indicar que tamaños de fracción pequeña de 2 Gy o inferior no ofrecen ninguna ventaja terapéutica y que una estrategia más eficaz sería entregar menos fracciones mayores a una dosis total más baja.

Cocientes  $\alpha/\beta$  altos (muy sensibles a la radiación, con dosis bajas conseguiremos ya la muerte celular por acción directa, son responsables de los efectos secundarios agudos): Tejidos con alta tasa de recambio celular y baja capacidad de reparación celular. domina a bajas dosis. A dosis más altas, toma relevancia la muerte celular por acumulación de daño subletal. característico de tumores y reacciones agudas. Al hablar de relaciones  $\alpha/\beta$  altas, hablamos de aproximadamente 10 Gy. La mayoría de los tumores tienen relaciones  $\alpha/\beta$  altas. (Algunas excepciones serían los melanomas, los liposarcomas y el cáncer de próstata).

Cocientes  $\alpha/\beta$  bajos (más resistentes a la radiación, necesitaremos dosis más altas para conseguir la muerte celular por acumulación de daños subletales, son responsables de los efectos secundarios tardíos): Tejidos con baja tasa de división celular y mejor capacidad de reparación de daño sub-letal. Tiene importancia a dosis altas. Característico de reacciones tardías. Al hablar de relaciones  $\alpha/\beta$  bajas, hablamos de aproximadamente 3 Gy.

El tejido de la mama tiene una relación alfa/beta baja, por lo que es más sensible al tamaño de la fracción. Los conceptos previamente mencionados son base de la teoría de hipofraccionamiento, en la cual un pequeño aumento en la fracción diaria y una reducción leve de la dosis total es semejante al fraccionamiento convencional en referencia al control local y la morbilidad tardía a las radiaciones.

Uno de los primeros trabajos de hipofraccionamiento fue el realizado por el grupo de Oncología Clínica de Ontario (OCOG) en el cual participaron de forma aleatoria 1234 pacientes con cáncer de mama, márgenes libres, ganglios linfáticos negativos tratadas con cirugía conservadora.

Este grupo clínico comparo el esquema de hipofraccionamiento dosis total 42,5Gy en 16 fracciones en 22 días (2,66Gy) versus el convencional de 50Gy dosis total en 25 fracciones en 35 días (2Gy/día), apreciando que con un seguimiento de 10 años, la incidencia de recurrencia local fue de 6.7% para el grupo estándar y de 6.2% para el grupo hipo fraccionado<sup>1</sup>

Se registraron resultados satisfactorios en la cosmesis en ambos grupos, el 71.3% de los pacientes del grupo estándar y 69.8% en el tratado con hipo-fraccionamiento. Fue infrecuente la

---

<sup>1</sup> Long-Term Results of Hypofractionated Radiation Therapy for Breast Cancer. Timothy J. Whelan

toxicidad grado II-III en piel, de 3% en ambos grupos. A su vez la fibrosis del tejido celular subcutáneo fue de 5% y 7% respectivamente.

Existen otros trabajos de relevante importancia, son los estudios del Reino Unido, START A y START B publicados en la revista The Lancet Oncology en 2008, en el cual se realizó una comparación del régimen de radioterapia tipo estándar grupo control versus el régimen hipo fraccionado.

Estos análisis fueron llevados en simultáneo valorando el control local del tumor, calidad de vida, efectos sobre tejidos normales e impacto económico. En estos estudios clínicos se permitió el uso de quimioterapia y/u hormonoterapia.

En el START A el ensayo se realizó desde el año 1999 al 2002, el endpoint principal fue medir la recurrencia loco regional, se midió como endpoint secundario los efectos tardíos en tejidos normales y reaparición de tumor en tejidos irradiados, así como la sobrevida global comparando 2 regímenes de hipofraccionamiento con el objetivo de especificar cuál esquema equivale al estándar: 41,66Gy en fracciones de 3,2Gy/día y 39Gy en fracciones de 3Gy/día versus 50Gy en fracciones de 2Gy.

El START A incluyó 2236 pacientes randomizadas con cáncer de mama en 17 centros del Reino Unido, estadificadas pT1-3pN0-1M0 márgenes negativos (1mm) que requirieron radioterapia posterior a cirugía conservadora o mastectomía. Este trabajo fue basado en los hallazgos del estudio anterior (Royal Marsden) que evaluó la respuesta tardía de tejidos normales.

La mediana de seguimiento fue de 5.1 años llegando a un máximo de 8 años, apareciendo el 84,1% de las pacientes vivas sin recaída y solamente un 4,2% de las pacientes con recaída loco

regional, por lo que se encontró que no existe diferencia estadísticamente significativa entre los 3 grupos.

Los resultados en cuanto a sobrevida global, sobrevida libre de enfermedad y recaídas a distancia, fueron parecidos en los distintos esquemas de fraccionamiento.

Por lo tanto, concluye que una dosis total más baja en un número menor de fracciones podría ofrecer tasas similares de control de tumores y daño tisular normal como en el esquema de fraccionamiento convencional internacional de 50Gy en 25 fracciones.

El estudio START B incorporo 2215 mujeres de 23 centros del Reino Unido, las cuales fueron randomizadas en el periodo 1999 a 2001, asignadas en forma aleatoria a 2 esquemas diferentes: 50Gy en 25 fracciones a 2Gy/día en 5 semanas versus 40Gy en 15 fracciones de 2,67Gy/día en 3 semanas. Criterios de inclusión pacientes con cáncer de mama T1-3<sup>a</sup>, N0-N1, M0, márgenes negativos, y no hicieron exclusión de mamas grandes.

El objetivo primario de medir recurrencia loco regional, y objetivo secundario de medir efectos sobre tejidos normales y calidad de vida. Este trabajo también fue basado en hallazgos de estudio anterior (Royal Marsden) que evaluó la respuesta tardía de tejidos normales. Con una mediana de seguimiento de 6 años, la tasa de riesgo de recurrencia loco regional fue de 2,2% en el régimen de 40Gy y 3,3% en el régimen de 50Gy, no existiendo diferencia significativa entre los 2 grupos, ya que la diferencia absoluta en recaída loco regional fue solamente del 1%. A nivel estético y los cambios por endurecimiento fueron significativamente menores (P=0,02) en el grupo de hipofraccionamiento comparado con el fraccionamiento estándar de 50Gy. Es importante mencionar de este trabajo que el 42% de las pacientes tratadas con cirugía conservadora recibieron dosis adicional lo que es llamado boost a nivel del lecho quirúrgico.

Por lo tanto, este trabajo concluye que un esquema de radiación Hipofraccionada que suministra dosis 40Gy en 15 fracciones parece ofrecer tasas de recidiva tumoral local-regional y efectos adversos tardíos al menos tan favorables como el esquema estándar de 50Gy en 25 fracciones.

Con respecto al probable daño cardíaco, en ambos estudios del Reino Unido el seguimiento es muy corto como para poder cuantificarlo, lo primordial es proteger el área cardíaca de la exposición a radiaciones ionizantes, lo cual ahora es factible con la implementación de nuevas tecnologías de conformación de campos.

Los resultados cosméticos fueron excelentes o buenos en la mayoría de las pacientes estudiadas, siendo semejante en ambos grupos; concluyendo que 40Gy en 15 fracciones en 3 semanas ofrece resultados favorables en cuanto a control loco regional y cosmético, equivalente al estándar de 50Gy en 25 fracciones en 5 semanas.

El ensayo clínico de Whelan y col., incluyeron 1234 pacientes en los años 1993-1996 con cáncer de mama invasivo T1-T2, ganglios de la axila negativa sometidas a cirugía conservadora, asignadas en forma aleatoria en dos grupos: 50Gy en 25 fracciones en 35 días (grupo control) o 42,5Gy en 16 fracciones en 22 días (grupo hipo fraccionado).

Se excluyeron pacientes con mamas de gran volumen, la variante histológica carcinoma in situ, el estado de los márgenes comprometidos, y los tumores mayores de 5cm. El seguimiento medio fue de 10 años. Importante mencionar que ninguna de las pacientes recibió sobreimpresión (boost) al lecho quirúrgico.

Otro detalle importante en este estudio fue que las pacientes fueron estratificadas según la edad, en mayores de 50 años y menores de 50 años.

La radiación fue entregada por medio de dos campos tangenciales opuestos, tratamiento diariamente de lunes a viernes. Tras finalizar la radioterapia las pacientes fueron controladas cada 6 meses durante los primeros 5 años y luego anual.

Fue un estudio diseñado para evaluar la no inferioridad del régimen hipofraccionado con respecto al estándar para la radioterapia.

El objetivo primario a medir fue la recurrencia local, en el cual se demostró que a los 10 años fue de 6,7% en el grupo control y 6,2% en el grupo hipo fraccionado. 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 hipo fraccionado. El objetivo secundario fue la sobrevida, la toxicidad tardía y la cosmesis, identificándose que a los 10 años la sobrevida fue de 84,4% en el grupo control versus 84,6% en el grupo hipo fraccionado. No se demostró diferencias en lo que respecta resultados cosméticos en ambos grupos.

Estos resultados fueron: 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 hipo fraccionado.

Con respecto a la toxicidad en un seguimiento a 10 años se encontró un 70.5% de las mujeres de grupo control tuvieron toxicidad grado 0 versus un 66.8% en el régimen de hipofraccionamiento.

Antiguamente se ha relacionado a la radioterapia con un incremento en el riesgo de mortalidad por enfermedad coronaria, que se observa consecutivo a los 10 años de tratamiento.

En el trabajo de Whelan no se encontró discordancia en la incidencia de enfermedad cardiaca, 1,5% con fraccionamiento convencional versus 1,9% con radioterapia Hipofraccionada, y tampoco en cuanto a sobrevida global en los dos grupos con un seguimiento de 12 años.

Los resultados iniciales del trabajo realizado tienden a señalar que los resultados cosméticos y la tasa de posibles complicaciones, examinadas en las 17 pacientes tratadas con hipofraccionamiento, parecen ser equiparables a los esquemas de tratamiento convencional. Es evidente la necesidad de un seguimiento prolongado en este proceso, para determinar los resultados a nivel de control local, de sobrevida, y de la cosmesis.

El tratamiento conservador del cáncer de mama con esquemas de radioterapia Hipofraccionada moderada durante periodos de 3 a 4 semanas produce resultados similares a los esquemas de fraccionamiento estándar de 50Gy en 25 fracciones, en cuanto se refiere al control local y morbilidad por radiación. Hay 3 estudios aleatorios que nos demuestran la efectividad de estos esquemas de fraccionamiento, que son de mucho mayor conveniencia para las pacientes, para los servicios de radioterapia, y a su vez logramos una mejor interacción con otras modalidades terapéuticas.

Los resultados encontrados en este estudio, nos motivan a utilizar el empleo de estos regímenes de radioterapia en la práctica diaria. Sin embargo, sería recomendable prolongar el seguimiento de las pacientes estudiadas para poder tener mayor certeza de la eficacia del hipofraccionamiento mediante el control local, sobrevida y morbilidad tardía por radioterapia. El modelo lineal cuadrático nos proporciona calcular la dosis biológica equivalente para aplicar una dosis por fracción mayor en un tiempo menor, sin incrementar la toxicidad a los órganos a riesgo.

## CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Después de haber desarrollado este trabajo, se puede concluir que:

El esquema de radioterapia Hipofraccionada, utilizando dosis fracciones diarias mayores y acortando el tiempo total obtiene resultados similares en cuanto a control local, resultados cosméticos y sobrevida, con respecto al esquema convencional, así demostrado por estudios científicos de relevancia, y de acuerdo al seguimiento de nuestra propia casuística.

Con respecto a la evaluación de la cosmesis, se llega a concluir que los resultados fueron buenos en todas las pacientes, aunque es necesario destacar que la apariencia fotográfica no refleja daño a pectoral ni a pared torácica, es requerida la percepción de la paciente.

Hemos obtenido muy buenos resultados en este estudio, con mínima tasa de complicaciones agudas tanto a corto como mediano plazo.

Hemos podido obtener datos estadísticos con respecto a su histología, siendo el tipo más frecuente el CDI, siendo mayor la predisposición por mama izquierda, y el tamaño tumoral es muy variable.

Es imprescindible un seguimiento mayor en esta población de pacientes, para llegar a resultados prometedores, pero esta primicia, puede ser el inicio de elaboración de un protocolo en el servicio de radioterapia, como ser, pacientes mayores de 50 años, Estadios T1, T2, N0, M0, ganglios negativos, márgenes libres, con independencia de los receptores hormonales, si necesario la irradiación de boost.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG/EORTC). Acute and late radiation morbidity score criteria. *Principles and Practice of Radiation Oncology.* Halperin E, Perez C, Brady L, 5a edición. Filadelfia: Lippincott Williams &Wilkins; 2008.
5. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty year follow up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy and lumpectomy plus radiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;247:1233-1241.

6. 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.
7. Deantonio L, Gambaro G, Beldi D, Masini L, Tunesi S, Magnani C, et al. Hypofractionated radiotherapy after conservative surgery for breast cancer: Analysis of acute and late toxicity. *Radiat Oncol.* 2010;5:112.

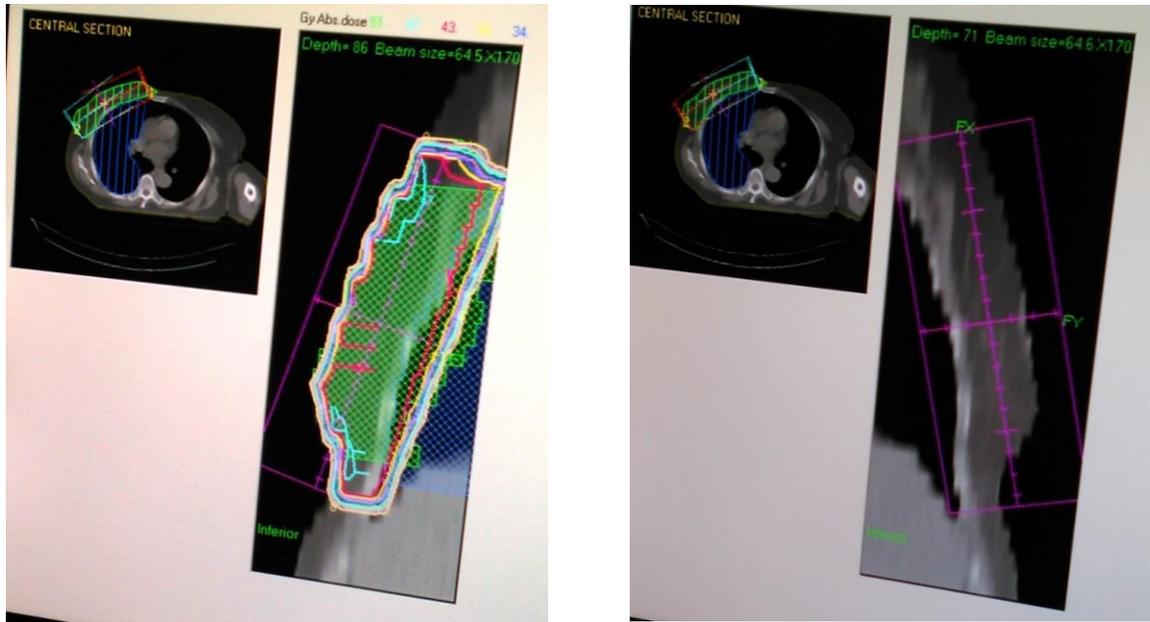
## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a Dios todopoderoso, creador del universo y fundamento de fe en mi profesión.

A mis padres: Héctor Napoleón y Edith Suyapa; ya que siempre me han brindado el apoyo incondicional para poder culminar una meta y un sueño más en mi vida.

A mis profesores de la cátedra de Radioterapia oncológica, por su paciencia y la transmisión de sus experiencias profesionales en la formación académica.

## FIGURAS Y TABLAS



*Figura 1. a y b: Planificación 3D*

En la figura 1<sup>a</sup> se observa un plan de distribución de las curvas de isodosis a nuestro PTV, volumen mamario más un margen de seguridad, observamos que se engloban en la curva roja es decir el 90% de la dosis. Nótese en la primera imagen los dos campos tangentes opuestos.

En la figura 1b se observa la imagen del DRR, es decir imagen reconstruida al tamaño del campo, nótese el mínimo porcentaje de pulmón que abarca nuestro campo de tratamiento, inferior a 2cm.

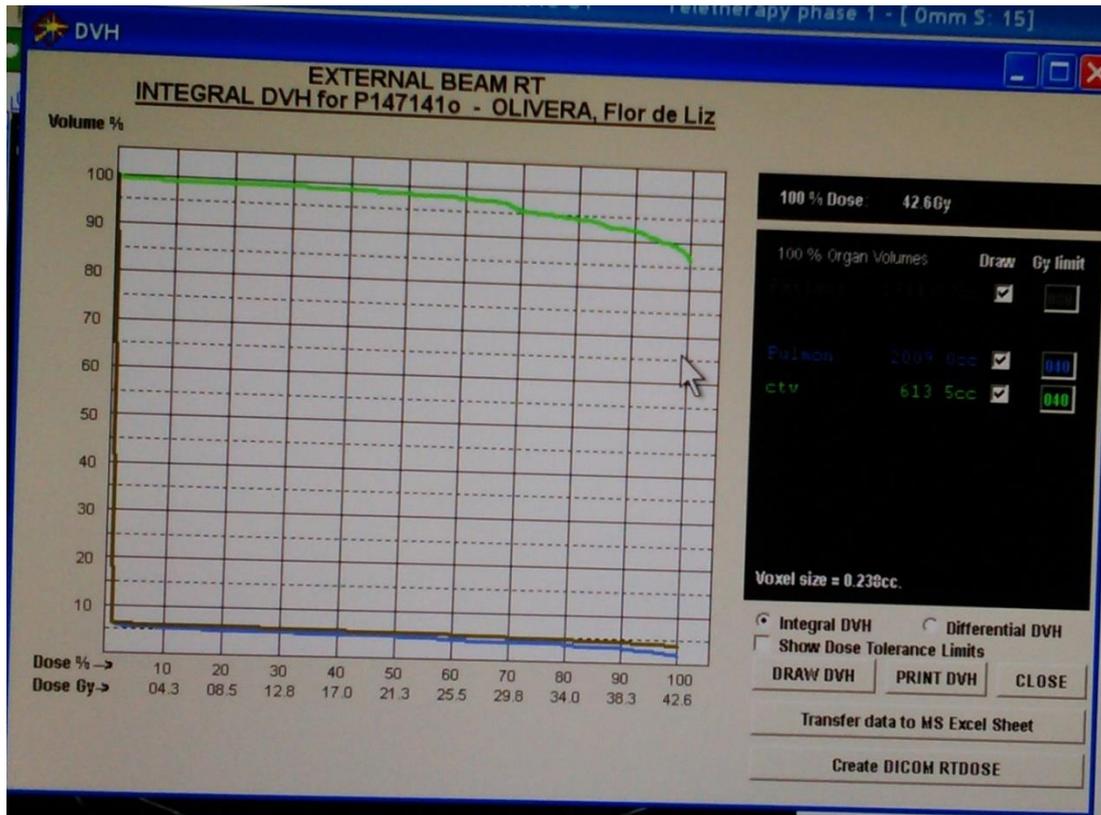
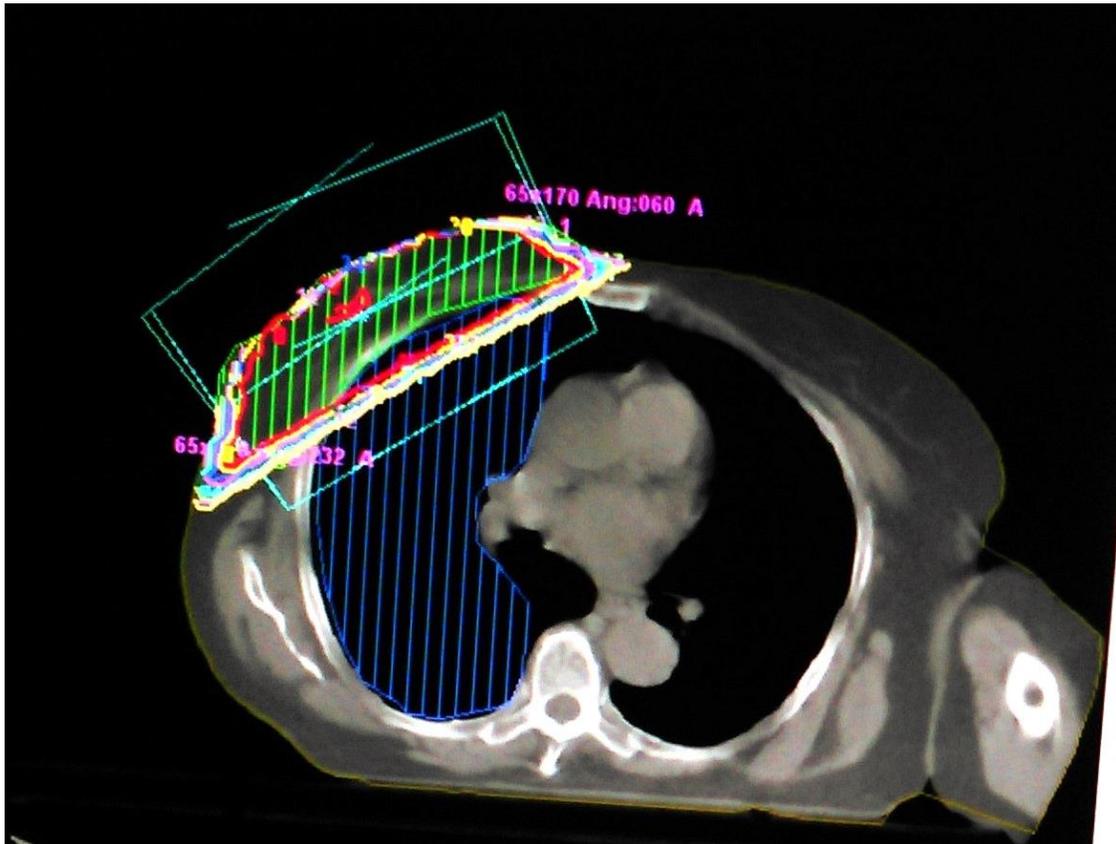


Figura 2: Histograma Dosis Volumen

Acá se muestra el DVH de una de las pacientes estudiadas, donde nos muestra que, la curva verde corresponde al CTV de mama y observamos que la dosis 42.6 corresponde al 100%, nuestra curva inicial en el 100% se mantiene y al final cae hasta un 90%, es decir está dentro de los límites de homogeneidad.

La curva azul corresponde al OAR: pulmón, donde observamos que la dosis que le llega es mínima, por debajo del 10% de la dosis.

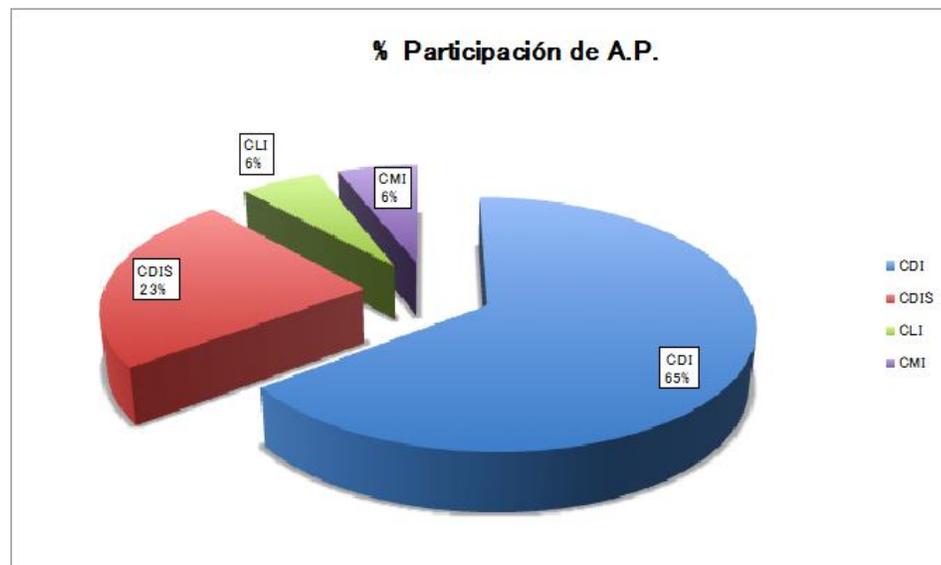


*Figura 3: Distribución de campos*

En esta figura observamos cómo se distribuyen las curvas de isodosis dentro del área de tratamiento, la curva roja corresponde al 90% de la dosis, se utilizaron dos campos tangenciales coplanares, llegando una mínima dosis al OAR pulmón derecho. Vemos como la curva de isodosis engloba totalmente nuestro CTV, es decir el volumen total mamario.

A.P.	Cantidad	% Participación
CDI	11	65%
CDIS	4	24%
CLI	1	6%
CMI	1	6%
<b>Total</b>	<b>17</b>	<b>100%</b>

*Tabla 1*

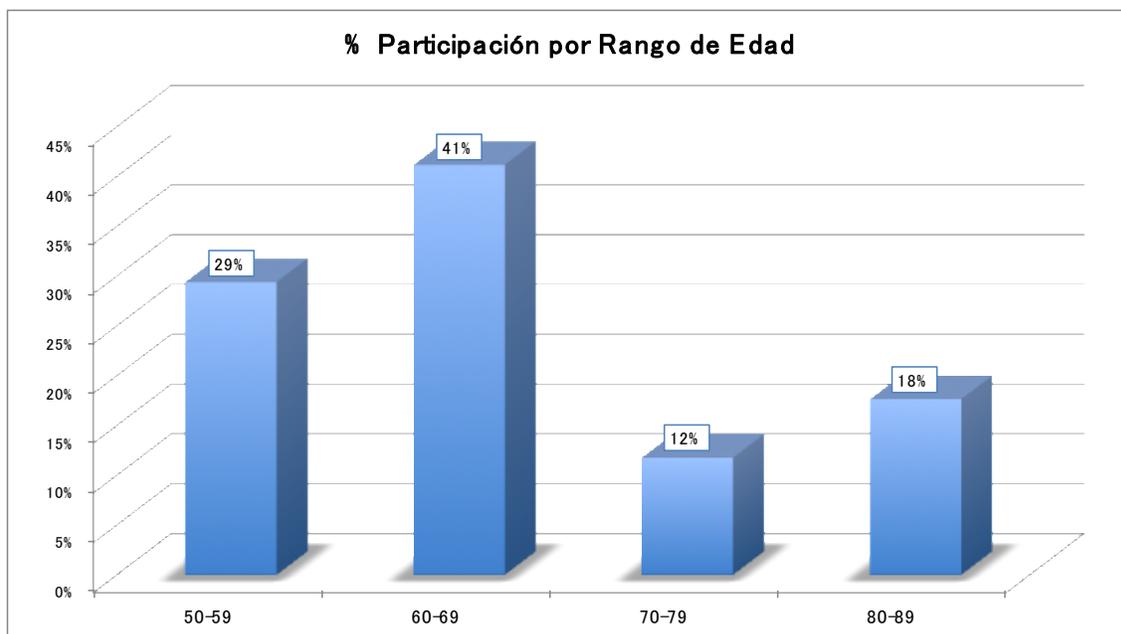


*Grafica 1. Distribución por clasificación histológica.*

En esta grafica observamos la distribución según la anatomía patológica encontrada en las pacientes, el 65% corresponden a Carcinoma Ductal Infiltrante siendo la más frecuente, de igual forma según la literatura. Se encontró que el 24% de las pacientes tenían como tipo histológico el Carcinoma Ductal In situ.

Rango de Edad	Cantidad	% Participación
50-59	5	29%
60-69	7	41%
70-79	2	12%
80-89	3	18%
Total	17	100%

*Tabla 2*

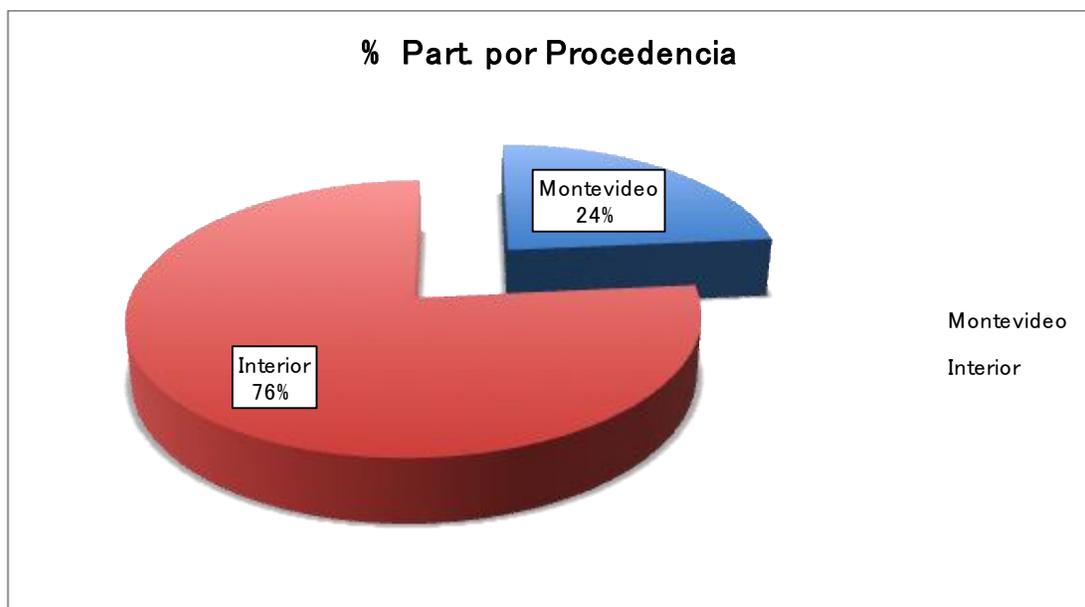


*Grafica 2. Distribución por rango de edad.*

En esta grafica observamos la distribución de las pacientes estudiadas según su edad, donde nuestro mayor porcentaje radica en el rango de edad de pacientes entre 60-69 años, correspondiendo a un 41% del total.

Procedencia	Cantidad	% Participación
Montevideo	4	24%
Interior	13	76%
<b>Total</b>	<b>17</b>	<b>100%</b>

*Tabla 3*



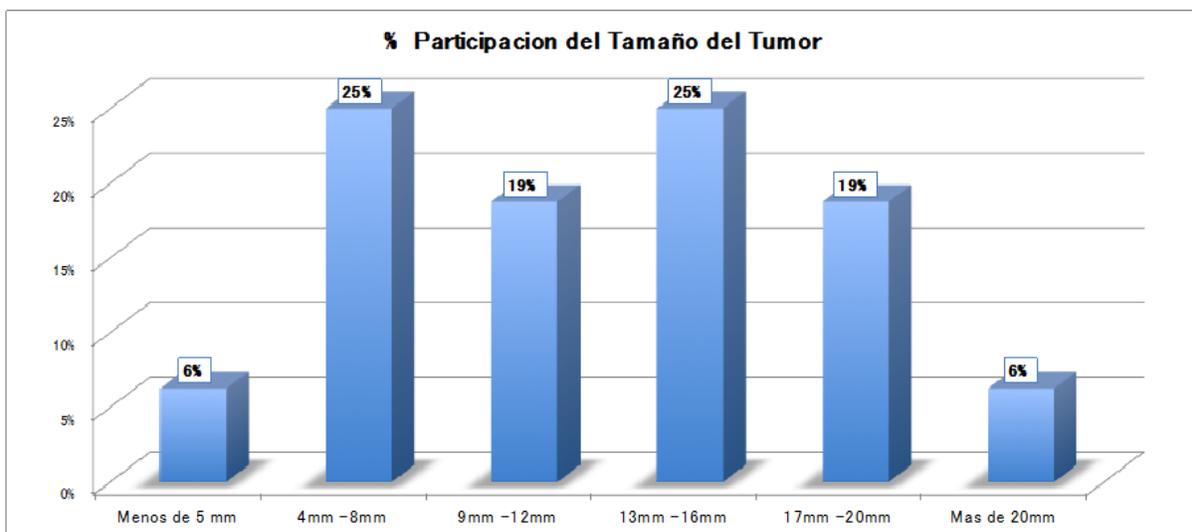
*Grafica 3: Distribución por procedencia.*

En esta grafica observamos la distribución de pacientes por procedencia, donde es claramente destacable que el mayor porcentaje de pacientes provienen del interior del país, correspondiendo a un 76%.

Por tanto el beneficio de este régimen de hipofraccionamiento es mayor, dado que minimizan su estancia en la capital, al ser menor la cantidad de fracciones.

TAM TU	Cantidad	% Participación
Menos de 5 mm	1	6%
4mm - 8mm	4	25%
9mm - 12mm	3	19%
13mm - 16mm	4	25%
17mm - 20mm	3	19%
Mas de 20mm	1	6%
<b>Total</b>	<b>16</b>	<b>100%</b>

Tabla 4



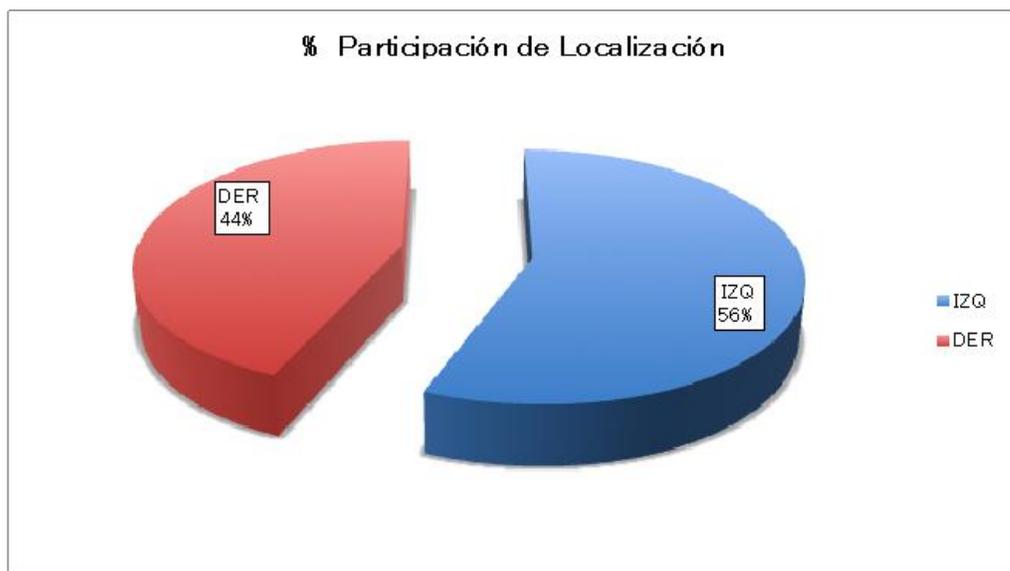
Grafica 4: Tamaño del tumor

En esta grafica se observa la distribución de pacientes de acuerdo al tamaño tumoral, es muy variable, ya que el mayor porcentaje se dio en el tamaño de 4-8mm y de 13-16mm, de acuerdo a la estadificación, la mayoría de las pacientes el tamaño de su lesión era menor de 2cm.

(T1)

Localización	Cantidad	% Participación
IZQ	9	56%
DER	7	44%
Total	16	100%

*Tabla 5*



*Grafica 5: Localización del tumor*

En esta grafica se observa la distribución de pacientes por localización, el cual se encontró que el 56% de las pacientes eran portadoras de cáncer de mama izquierda y un 44% portadoras de cáncer de mama derecha, en concordancia con la literatura donde el predominio de manifestarse es en la mama izquierda.



*Grafica 6. Tipo de planificación*

En esta grafica observamos que el 94% de las pacientes se realizo tratamiento de planificacion conformada en 3D, y solamente un 6% se realizo en 2D por motivos personales de la propia paciente.



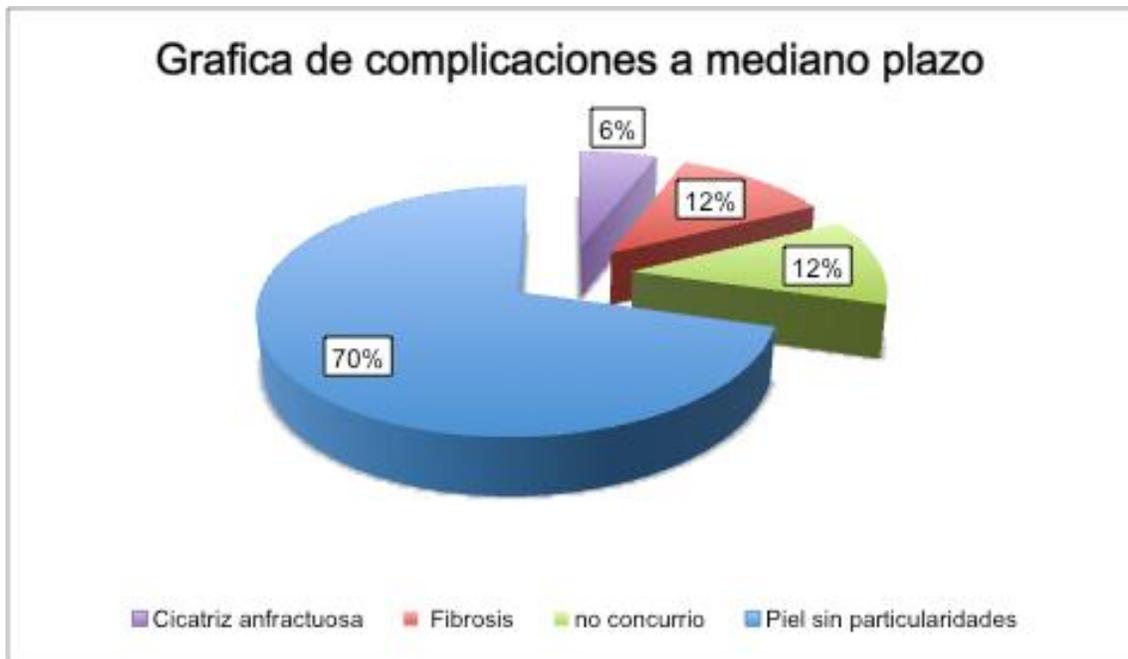
*Gráfica 7: Tratamiento de sobreimpresion*

En esta grafica se observa la distribucion de pacientes por tratamiento adicional, es decir un refuerzo a nivel de lecho quirurgico de 10Gy dividido en 4 fracciones, un 24% de las pacientes no recibieron boost, debido a preferencia del oncologo tratante.



*Grafica 8. Complicaciones a corto plazo*

En esta grafica observamos la tasa de complicaciones agudas en el seguimiento a corto plazo, acá se encontró que solamente un 6% del total de pacientes tuvo como complicación induración a nivel del tejido celular subcutáneo, el resto se encontraron al momento del seguimiento sin lesiones en piel.



*Grafica 9. Complicaciones a mediano plazo.*

En esta última grafica apreciamos las complicaciones encontradas en un seguimiento a mediano plazo, es decir a los 2 o 3 años de haber finalizado el tratamiento radiante, un 12% se encontró fibrosis a nivel de la mama, un 12% no concurrió al seguimiento, un 6% tuvo como complicación cicatriz anfractuosa, y el resto sin particularidades a nivel de la piel.



*Figura 4.a y b. Evaluación de cosmesis*

Paciente de 68 años, CDIS de mama derecha, T1N0M0, recibió Radioterapia entre los meses de abril y mayo del 2014, control post tratamiento a los 18 meses, y a los 3 años de tratamiento. Cicatriz normal, se encontró fibrosis leve en la mama en el último control.



*Figura 5. a y b*

Paciente de 63 años, cancer de mama derecha, T1N0M0, tipo CDI, recibio Radioterapia en setiembre octubre del año 2014. Control post tratamiento al año, y a los 2 años y medio.



*Figura 6. a y b*

Paciente 57 años portadora de cancer de mama izquierda, tumor central que involucro extraccion del complejo areola pezon, recibio Radioterapia en febrero del año 2015 evolucion a los 6 meses y 2 años posterior a tratamiento en regimen hipofraccionado.