



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

11235  
1  
24.

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO  
SECTOR SALUD

RADIOTERAPIA CON HIPOFRACCIONAMIENTO  
COMO MODALIDAD TERAPEUTICA EN EL  
CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO  
REPORTE PRELIMINAR

T E S I S

SECRETARIA DE SALUD  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO  
ORGANISMO DESCENTRALIZADO

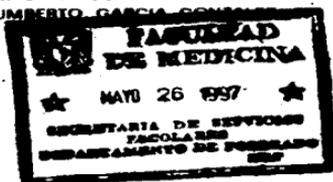
PARA OBTENER EL TITULO DE  
LA ESPECIALIDAD DE ONCOLOGIA  
MEDICA Y RADIOTERAPIA  
P R E S E N T A  
DRA. LAURA MARTHA ASUNSOLO NUÑEZ



DIRECCION DE ENSEÑANZA

TUTOR DE TESIS  
DR. POMPONIO JOSE LUJAN CASTILLA  
DR. HUMBERTO GARCIA GONZALEZ

MEXICO. D. F.



1997

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. ALFONSO TORRES LOBATON  
JEFE DE LA UNIDAD DE ONCOLOGÍA



---

DR. RUBÉN BURGOS VARGAS  
DIRECTOR DE INVESTIGACIÓN



---

DR. HUMBERTO GARCÍA GONZÁLEZ  
JEFE DEL SERVICIO DE RADIOTERAPIA

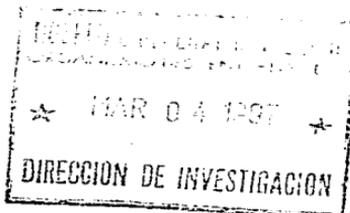
TUTOR DE TESIS

DR. POMPONIO JOSE LUJAN CASTELA



---

---



**Esta tesis fué registrada y revisada en:  
En la Dirección de Investigación Hospital General  
de México, Secretaría de Salud.**

**Con clave de Registro:**

**DIC/97/III/03/012**

**AGRADECIMIENTOS**

**A MI FAMILIA**

**A LOS PACIENTES**

**Y**

**A TODOS MIS MAESTROS QUE,  
HICIERON POSIBLE ESTE TRABAJO  
DE INVESTIGACION**

# INDICE

PAG

<b>RESUMEN .....</b>	<b>4</b>
<b>INTRODUCCION .....</b>	<b>6</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....</b>	<b>14</b>
<b>JUSTIFICACION.....</b>	<b>15</b>
<b>HIPOTESIS .....</b>	<b>16</b>
<b>METODOLOGIA .....</b>	<b>17</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>19</b>
<b>DISCUSION .....</b>	<b>24</b>
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>27</b>

## RESUMEN

De 48 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado (Estadíos clínicos III y IV). Se formó dos grupos; el primero de 25 pacientes para recibir radioterapia externa con hipofraccionamiento como modalidad terapéutica 4605 cGray en 15 fracciones 3 veces por semana durante 5 semanas y el segundo de 23 pacientes que recibieron tratamiento convencional 5000 cGray en 25 sesiones por 5 semanas en cobalto 60 o acelerador lineal con Rx. de 6 Mev.\*

Se realizó biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) o incisional a todas las pacientes, reunieron características similares, Karnofsky de 70, hemoglobina de 11 grs./dl. mínimo.

Los resultados del estudio fueron similares en ambos grupos, de los cuales la respuesta inmediata fue en dos casos menor al 50%, 20 pacientes con respuesta mayor al 50% y 3 con respuesta completa en el hipofraccionamiento.

Del fraccionamiento convencional 2 con respuesta menor al 50%, 20 con mayor del 50%, y una del 100%.

La respuesta mediata (6 a 8 semanas) en 11 pacientes del hipofraccionamiento que se sometieron a cirugía (mastectomía radical modificada) tuvieron reporte histopatológico de tumor residual en 9 casos, sin actividad tumoral en 2. En el grupo de observación que inicialmente fue de 14

pacientes, se perdió una actividad tumoral residual quedando 13 en control, de las cuales 5 casos con respuesta menor del 50%, 7 con respuesta mayor del 50%, y una paciente sin actividad tumoral residual.

En el fraccionamiento convencional se intervinieron quirúrgicamente 18 casos, 15 de ellos con reporte histológico de actividad tumoral residual y 3 sin evidencia de enfermedad y de control fueron 5 casos, 2 con respuesta menor del 50%, 2 de mayor del 50% y una con respuesta completa.

La morbilidad digestiva fue similar en los dos grupos, no hubo manifestaciones a nivel pulmonar, se observó más casos de radioepitelitis moderada en el hipofraccionamiento sin embargo no es determinante por el tamaño de la muestra.

La respuesta en el esquema de hipofraccionamiento ofrece ser muy semejante al del convencional con la ventaja de menor número de sesiones y mejor utilización de turnos en los equipos.

Consideramos que debemos valorar el esquema de hipofraccionamiento en mayor número de pacientes; con una sobredosis al primario o residual, asociado o no a Quimioterapia y valoración de cirugía de rescate en caso de ameritarla.

- \* Rx. Energía utilizada en el Acelerador Lineal que son fotones.  
Mev. Equivalente a un millón de electrón voltios.

## INTRODUCCION

Un mes después que Wilhelm Conrad Roentgen anunció el descubrimiento de los rayos X al mundo (1,2,3) se utilizaron en la terapéutica contra el cáncer.

Claude Regaud a fines del siglo pasado observó que al administrar una sola sesión de radiación ionizante en testículos de borregos para causar esterilidad, se producía daño en la piel (1,2,3,4).

En Chicago en el año de 1896 Emil Grubé aplicó 18 sesiones de radioterapia de una hora a una paciente con cáncer de mama, teniendo que dar por terminado el tratamiento debido a una dermatitis severa.

En 1899 Tape Sjörgen en Suiza demuestra en una paciente con cáncer epidermoide de la mejilla, un control local por largo tiempo, aplicando 50 fracciones de radiaciones ionizantes, posteriormente se sometió a cirugía por recurrencia. En julio del mismo año en Estocolmo Suecia se lleva a cabo la primera curación de un cáncer basal de la punta de la nariz en una mujer únicamente con la utilización de radioterapia dando 99 sesiones.

Como se ha visto el fraccionamiento durante esta época se utilizó en forma empírica ya que su limitante era la radioepitelitis o eritema que aparecía durante el tratamiento (Dosis Eritema) y esto marcaba el fin del mismo.

Con los estudios radiobiológicos de Bergonié Tribondeau en 1906 surgen dos escuelas la de Erlangen donde un grupo de radioterapeutas pensaba que una sola dosis era suficiente para curar el cáncer, mencionaban que el tratamiento fraccionado era inferior, concluían que era fácil entender que los rayos Roentgen destruía los tumores sin involucrar los tejidos sanos. La otra escuela de Wintz y colaboradores argumentaba que el tratamiento debía ser fraccionado para poder permitir la recuperación de los tejidos sanos, sin exceder su tolerancia. En 1914 Schartz refuerza el pensamiento de la última escuela al demostrar que administrar una sola dosis de radiación, era ineficaz porque las células se encontraban en diferentes grados de sensibilidad, teniéndose mayor ventaja al aplicar varias exposiciones y así poder permitir dañar más a las células que están en su fase radiosensible durante la mitosis y así poder incrementar la tolerancia de los tejidos sanos. (5)

Las observaciones de Henri Coutard y Hautant toman en cuenta los efectos sobre los tejidos sanos y sobre el tumor, al notar disminución de las reacciones agudas en la piel y mucosas por lo cual insistieron en que el tratamiento con radiaciones ionizantes se debía aplicar fraccionado siendo 7 sesiones a la semana, pero a partir de la segunda guerra mundial los tratamientos se administraban 5 o 6 días a la semana habiendo poca comprensión de la radiobiología y se basaba el mismo mas en el tiempo de duración (4). Después de esta época se llevó a cabo durante 5 a 6 días a la semana. (6)

Cada vez se empleó más el fraccionamiento de la dosis programada en los tratamientos con radiaciones, esto es dividir la dosis total en el número de días en que se quiere aplicar la dosis, así surge el concepto de "dosis sesión"

que es la cantidad de radiación ionizante que se aplica en una sesión cada día (2,10).

Con factores que influyeron para cambiar hacia el fraccionamiento fueron las observaciones de la morbilidad tardía de los pacientes en el área de tratamiento y mayor conocimiento de los efectos de la radiación sobre los tejidos vivos de donde nació la radiobiología moderna.

Los cuatro principios básicos de la radioterapia moderna son las 4 Rs: reparación, regeneración, redistribución y reoxigenación (7,8,9).

**Reparación;** es la regeneración del daño subletal producido por la radiación sin ser necesario que las células estén en proliferación o división, dándose lugar en las células normales como en las tumorales a las pocas horas después de la irradiación (7,8).

#### **Regeneración o Repoblación**

Las células normales y tumorales tienen división durante un tratamiento con radiaciones ionizantes. Poblado así ambos tipos de tejido, puede deberse a la mejoría de las condiciones de nutrición y oxigenación para el tumor y para el tejido sano por un mecanismo de retroalimentación.

## **Redistribución o Reagrupamiento**

Se produce cuando la radiación causa un retraso en la progresión del ciclo celular, causando un reagrupamiento sincrónico en su ciclo vital, siendo su fase M G2 de la mitosis la más radiosensible (3). Sin embargo es difícil determinar el efecto de la redistribución celular al afectar predominantemente a las células en proliferación rápida de los tejidos sanos (7,8).

El último factor, la reoxigenación sólo afecta a los tumores, ya que los tejidos normales, están regularmente bien oxigenados y los tumores tienen un gradiente de tensión de oxígeno muy variable que va de lo normal, hasta la anoxia (7). Se conoce que las células hipóxicas necesitan hasta tres veces más de la dosis habitual que las bien oxigenadas para poder ser destruidas, por lo cual el oxígeno es un factor radiosensibilizador de las células tumorales (1,2,3,8,9). Por eso los programas de fraccionamiento favorecen que se produzca la reoxigenación de los tejidos tumorales en el intervalo comprendido entre las fracciones.

## **TIPOS DE FRACCIONAMIENTO**

### **Standard o convencional**

Es la cantidad de radiación que se va a recibir en una sesión diaria 5 días a la semana.

**Ejemplo:**

En E.E.U.U. es de 180-200 cGray a la semana en 5 semanas.

Princesa Margarita de Canadá 255 cGray 5 días a la semana en 4 semanas.

### **Hiperfraccionamiento**

Es la administración de dos a tres sesiones de radioterapia al día con disminución de la dosis por fracción con intervalo entre las fracciones de 4 a 6 horas aumentando la dosis total y el tiempo completo del tratamiento es similar al convencional.

**Ejemplo:**

35 fracciones por 200 cGray diarios = 7000 cGray durante 7 semanas, 70 fracciones por 115 cGray dos veces al día = 8050 cGray.

### **Fraccionamiento Acelerado**

Se disminuye el tiempo total de tratamiento y se mantiene o altera levemente la dosis fracción, número de las mismas y la dosis total.

**Ejemplo:**

25 fracciones por 200 cGray diarios: 5000 cGray durante 3.5 semanas 7 días a la semana.

## Hipofraccionamiento

Esquema de irradiación en el cual se administra menos de 5 fracciones a la semana, la dosis sesión es mayor de 200 cGray se acorta el tiempo total de tratamiento (4,10).

### Ejemplo:

4000 cGray en 8 fracciones 2 veces por semana por 4 semanas.

4605 cGray en 15 fracciones 3 veces por semana durante 5 semanas (4).

Este último tipo de fraccionamiento se utiliza desde 1960 en el Centro M. Anderson de la Universidad de Texas USA, en pacientes que no podían acudir diariamente a tratamiento y para reducir el tiempo de la máquina de Cobalto 60. (11)

Con este fraccionamiento se observa respuesta favorable en pacientes con tumores voluminosos y avanzados de mama, metástasis óseas, con disminución del dolor en 75% de los casos y melanomas (11,12).

Esta modalidad de tratamiento ha sido empleada frecuentemente con resultado similar que con el fraccionamiento estandar, en la enfermedad locoregional como en la experiencia obtenida en el Departamento de Radioterapia del Hospital Santo Tomás de Londres donde se realizó un estudio retrospectivo a 10 años en pacientes con cáncer de mama con T1, T2 y T3, según la clasificación TNM las cuales antes de recibir el tratamiento se sometieron a mastectomía. Se dividieron en dos grupos de 411 pacientes que

ingresaron a dicho protocolo desde 1968 a 1974, uno de 208 que se administró 6 fracciones en 18 días para recibir una dosis total de 4, 135 cGray y 203 pacientes con 12 fracciones durante 28 días para una dosis máxima de 5100 cGray (13).

Otro más se realizó en el Departamento de Radioterapia del Hospital de Necker Francia, que estudió 230 pacientes, con un diagnóstico histopatológico de Adenocarcinoma de mama, con edad promedio de 53 años, 82% de estas pacientes tenían tumores T1, T2, 18% con T3, T4, de las cuales al 50% se realizó tumorectomía al otro 50% mastectomía antes de recibir radioterapia externa. Posteriormente 105 pacientes a quienes se practicó tumorectomía recibieron braquiterapia intersticial 200 cGray como dosis adicional a la telerapia en la cual recibieron 4500 cGray como dosis total, con fracciones de 180 cGray sesión por 25 sesiones en 33 días. A 25 pacientes sometidos a mastectomía entraron al protocolo de hipofraccionamiento administrando 2300 cGray en 4 sesiones a la semana por 17 días. Los resultados del control locoregional fueron similares con ambos tipos de fraccionamiento, pero las complicaciones vistas fueron linfodema braquial, fibrosis y telangiectasia, siendo el total de las complicaciones 19% para el tratamiento convencional y con el esquema de hipofraccionamiento fue de 23% (13,14,15,16).

Por último otro estudio que apoya esta modalidad de tratamiento es el que se llevó a cabo por Maher y colaboradores en el Departamento de Radioterapia del Instituto Curie Francia; en 70 mujeres con cáncer mamario, estadios clínicos de T1 a T4, edad promedio de 81 años, en quienes se evaluó en forma retrospectiva esta modalidad de tratamiento combinado con

hormoterapia (Tamoxifen) con resultados del control loco regional en T1 81%, T2 96%, T3 60% y en T4 de 100% siendo este sorprendente debido quizá que muchos casos a pesar de estar en este estadio eran menores de 2 cms de diámetro los tumores.

Hubo un lapso de tiempo del 87% en el total de las pacientes. En los resultados no influyó la terapia hormonal (Tamoxifen) en el control locoregional. De estas pacientes 10% presentaron radioepitelitis grado 2, y el 3% con reacciones de fibrosis moderada, en el sitio irradiado en el 39% de las mismas; se demostró que este esquema de fraccionamiento se puede emplear en pacientes que no sean candidatas a cirugía por su edad, enfermedad agregada o localmente avanzada (15,16,17).

Puesto que la morbilidad registrada a largo plazo como la plexopatía braquial, osteoradionecrosis costal, linfedema, sarcoma, se ha observado que se desarrolla en un término aproximado de 5 a 10 años después de la irradiación, se considera que el hipofraccionamiento debe aplicarse a pacientes con sobrevida menor de 2 a 3 años. (1,15,16).

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado (Estadio Clínico III al IV) tienen en su tejido tumoral, células hipóxicas y anóxicas que son resistentes a la terapéutica con radiaciones en el fraccionamiento convencional y por eso, se hizo un cambio en la modalidad de tratamiento utilizando hipofraccionamiento en pacientes con los estadios antes mencionados que tuvieron dolor intenso, sangrado de la lesión, fracaso a la quimioterapia (respuesta menor del 50%), dificultad para transportarse diariamente. Teniendo ventaja dicho tratamiento que proporciona una dosis sesión mayor que con el tratamiento convencional o estandar y en un número de fracciones menor a la semana y así obtener una respuesta más rápida de la masa tumoral.

## JUSTIFICACION

Las pacientes con carcinoma mamario localmente avanzado estafos clínicos III y IV tienen una espectancia de vida menor del 40% a los 5 años (1), y su principal molestia es gran masa tumoral, fungante, sangrante, dolorosa y con material de necrosis, que con radiaciones hipofraccionadas se obtiene un control locoregional más rápido que con el esquema de fraccionamiento convencional. Se evita el transporte diario de las pacientes porque se administra 3 veces por semana (lunes, miércoles y viernes) y, favorece la calidad de vida por mejoría.

## HIPOTESIS

Con el esquema de hipofraccionamiento como modalidad terapéutica con radiaciones se puede lograr un control mejor de la enfermedad locoregional, al destruir mayor número de células neoplásicas hipóxicas y anóxicas; se reduce la masa tumoral.

## METODOLOGIA

En el Departamento de Radioterapia de la Unidad de Oncología del Hospital General de México, S.S.A., se seleccionó al azar dos grupos de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, (Estadios clínicos III al IV) de todas las edades, con fracaso a la terapéutica antineoplásica (respuesta menor del 50%), con masa tumoral de cualquier tamaño, que puede estar ulcerada, infectada, con reporte confirmatorio del diagnóstico realizado por biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) o por biopsia incisional; Karnofsky de 70, hemoglobina de 11 grs. por dl. mínimo, cuenta de plaquetas y neutrofilos.

Un grupo de 25 pacientes recibió radioterapia externa con hipofraccionamiento como modalidad de tratamiento 4605 Centigray en 15 fracciones durante 5 semanas, 3 sesiones a la semana (Lunes, Miércoles y Viernes). El cual tiene un radioequivalente a 5000 Centigray en 25 fracciones durante 5 semanas. Esta equivalencia se establece en base a los descritos en la formulación de la Lineal cuadrática, relación alfa-beta para los efectos tempranos y tardíos (2). El otro grupo de 23 pacientes recibió tratamiento convencional con radiaciones 5000 Centigray (cGy) en 25 fracciones durante 5 semanas. Se compararon los resultados de ambos grupos seleccionados al azar pero con las mismas características ya descritas anteriormente. Se hicieron con los datos obtenidos cuadros, gráficas de barras comparativas.

Se excluyeron del estudio las pacientes que recibieron hormonas (Tamoxifen), con seguimiento difícil, 3 de ellas que habían ingresado al grupo que recibió hipofraccionamiento, una por haber suspendido el tratamiento, la segundo al

fallecer por metástasis en colon y la tercera por tumor inclasificable. Del grupo con tratamiento convencional se excluyeron dos, una por no terminar tratamiento y la segunda por tumor inclasificable.

## RESULTADOS

El rango de edad promedio en el esquema de tratamiento con hipofraccionamiento y del fraccionamiento convencional fue de 50 años, con una mínima de 21 años en el grupo de 25 pacientes con hipofraccionamiento y, de 33 años en el grupo de 23 sometidas a fraccionamiento convencional y una máxima de 81 años en el primer grupo y de 72 años para el segundo grupo; siendo un total de 48 pacientes de ambos grupos.

En las 25 pacientes que recibieron hipofraccionamiento 11 estuvieron en estadio clínico IIIa, 9 en el estadio IIIb, y 5 en el estadio clínico IVa, y de las pacientes que recibieron radioterapia convencional, de las 23 pacientes 5 estuvieron en estadio clínico IIIa, 15 en el estadio clínico IIIb y; 3 en el estadio clínico IVa.

Se realizó el procedimiento diagnóstico por medio de BAAF y biopsia incisional siendo los reportes en el grupo de hipofraccionamiento 17 casos de carcinoma canalicular, lobulillar y 3, carcinoma mamario 5. En el grupo de radioterapia convencional se reportó 17 casos de carcinoma canalicular, carcinoma mamario 6, se tomó biopsia en la mayoría de los casos con BAAF (biopsia por aspiración con aguja fina) en 24 casos del hipofraccionamiento y 19 casos en el fraccionamiento convencional y sólo en un caso se realizó biopsia incisional en el grupo de hipofraccionamiento y en 4 casos del convencional.

El tamaño tumoral inicial en el grupo que fue seleccionado para radioterapia con hipofraccionamiento fue, en el tumor primario: menor de 5 cm 2 casos,

de 5 a 10 cm 16 casos y, mayor de 10 cm 7 casos. En el segundo grupo menor de 5 cm 1 caso, de 5 a 10 cm 16 casos y, más de 10 cm. 6 casos

Los ganglios positivos en axila en el grupo de hipofraccionamiento fueron los siguientes resultados: menor de 2 cm 12 casos, de 2 a 5 cm 10 casos y, más de 5 cm 3 casos. En el segundo grupo menor de 2 cm 11 casos, 2 a 5 cm 6 casos y más de 5 cm ninguno. Los ganglios positivos de la región supraclavicular en el grupo de hipofraccionamiento fueron menor de 2 cm 4 casos y, mayores de 2 cm 2 casos. Y en el fraccionamiento convencional menor de 2 cm 6 casos.

Recibieron quimioterapia previa en el grupo de hipofraccionamiento con esquema de (FAC) 5 fluoruracilo, adriamicina y ciclofosfamida en una paciente 2 ciclos, 7 casos recibieron 4 ciclos, 6 pacientes 6 ciclos y, una paciente 8 ciclos. Del grupo convencional una paciente recibió 2 ciclos, 6 pacientes 4 ciclos y, una más de 8 ciclos.

Recibieron del primer grupo (ACII) adriamicina y ciclofosfamida 1 paciente 2 ciclos, 6 pacientes 4 ciclos, y ninguna recibió más de 6 ciclos. Del segundo grupo 2 pacientes recibieron 2 ciclos, 2 pacientes 4 ciclos, y más de 4 ciclos ninguna.

Del grupo de hipofraccionamiento que recibieron (CMF) ciclofosfamida, metrotexate, y 5 fluoruracilo, ninguna recibió 2 ciclos, 2 pacientes recibieron 4 ciclos, una paciente recibió 6 ciclos y más de 6 ciclos ninguna. En el segundo grupo 2 pacientes recibieron 2 ciclos, 5 pacientes recibieron 4 ciclos, 3 pacientes recibieron 6 ciclos y más de 6 ninguna.

La respuesta a la quimioterapia en ambos grupos seleccionados fue menor al 50%. No hubo ninguna paciente virgen a tratamiento y se excluyeron del estudio las pacientes en tratamiento con hormonas (tamoxifen) o con respuesta mayor al 50% al recibir quimioterapia.

La respuesta inmediata al hipofraccionamiento fue menor del 50% en 2 casos. Más del 50% en 20 pacientes y 100% en 3 casos, en un total de 25 pacientes. en el fraccionamiento convencional 2 casos tuvieron respuesta menor al 50%, 20 casos con respuesta mayor del 50% y del 100% en un caso, con un total de 23 pacientes.

La valoración de la respuesta mediata se llevó a cabo en el grupo que recibió hipofraccionamiento al ser sometidos a cirugía (mastectomía radical modificada) 11 casos de los cuales 9 (36%) tuvieron tumor residual local, corroborado por reporte histopatológico de la pieza quirúrgica y que tuvieron respuesta mayor al 50% a la radioterapia y, 2 (8%) sin evidencia de actividad tumoral, de estas pacientes 6 (24%) tuvieron actividad tumoral en zonas linfoportadoras (axila) comprobadas también por dicho reporte.

Las pacientes que no se operaron fueron 14, de las cuales se mantuvieron en control 13 porque 1 caso con respuesta mayor al 50% se perdió. De las pacientes en control 5 (20%) con respuesta menor al 50%, 7 (28%), respuesta mayor al 50% y un caso del 100% (4%).

En el fraccionamiento convencional se realizó cirugía en 18 casos de las cuales 15 (65%), se reportaron con actividad tumoral local y respuesta mayor

al 50% a la radioterapia y 3 (13%), sin evidencia de actividad tumoral residual y con respuesta del 100% a la radioterapia, 10 (24%), se reportaron con zonas linfoportadoras positivas (axilas) corroborado por reporte histopatológico.

Las pacientes en control fueron 5 en este grupo, con respuesta menor al 50% en dos, (19%), 2 mayor del 50% y con respuesta completa 1 (4%).

La morbilidad digestiva en ambos grupos fue leve (náuseas y disfgia) 25 casos del grupo de hipofraccionamiento y 23 del grupo de fraccionamiento convencional; ninguna con manifestaciones clínicas a nivel pulmonar. En piel en el grupo de hipofraccionamiento 12 casos con radioepitelitis leve, seca y 12 con moderada y un solo caso con radioepitelitis húmeda.

En el convencional las 23 pacientes con morbilidad digestiva leve (náuseas y disfagia) ningún caso presentó complicaciones a nivel pulmonar y en piel todos tuvieron radioepitelitis leve.

El seguimiento fue mínimo de un mes y máximo de 6 meses con un promedio de 2.65 para el grupo de hipofraccionamiento y de 4.17 para el grupo de pacientes correspondiente al convencional.

El Karnofsky en el primer grupo fue de 70 en 15 casos, 8 de 80, y sólo 2 casos de 90. En el segundo grupo de 70 en 12 pacientes, 80 en 11 casos, y ninguna con Karnofsky de 90.

La valoración de hemoglobina en el grupo de hipofraccionamiento fue de 11 a 12 gramos por dl. en 15 casos, mayor de 12 en 10 pacientes, en el grupo convencional de 11 a 12 grs. por dl. en 8 pacientes y mayor de 12 en 15 casos.

## DISCUSION

Desde hace varios años se ha dado gran importancia a los efectos tardíos de la radiación sobre los tejidos, más que a los efectos agudos, ya que estos no se habían considerado como un problema importante en la radioterapia convencional.

Sin embargo, el uso de nuevos esquemas de administración como el hipofraccionamiento (HF) se ha asociado a reacciones agudas tisulares, que en el HF rápido incluso, se presentan de manera más temprana. Las poblaciones de alto recambio tisular, son sin duda las más afectadas, como por ejemplo, sería el caso de la epidermis. (9)

La aparición de complicaciones tempranas con los tratamientos con HF se ha vinculado a la frecuencia y a la intensidad (Gy/semana) de la dosis administrada. Ciertamente, una dosis baja y una duración del tratamiento menor a 5 semanas (o tratamientos más largos, con períodos intermedios sin tratamiento) se ha asociado a un menor número de complicaciones. (10)

Los tratamientos con hipofraccionamiento, son un esquema que desde el punto de vista clínico son muy atractivos, por varias razones: a) facilitan el apego del paciente, dado que requieren que las pacientes se desplacen al hospital un menor número de veces, b) permiten una optimización del equipo pudiéndose asignar un menor número de horas/equipo a cada paciente, c) el costo del tratamiento es menor, d) algunos autores han reportado que existe un menor número de secuelas tardías y e) en las pacientes seniles que tienen

pobre tolerancia a los procedimientos quirúrgicos, ofrece un tratamiento alternativo, que generalmente es bien tolerado (13,17).

El presente estudio piloto, intenta evaluar el perfil de eficacia y seguridad de la radioterapia convencional (RC) y la radioterapia con hipofraccionamiento, en pacientes con estadios avanzados de la enfermedad que han tenido una pobre respuesta a la quimioterapia.

El punto final primario del estudio fue la disminución del tamaño tumoral considerado como punto de corte una reducción  $< 50\%$ . Nuestros resultados mostraron que no existen diferencias estadísticamente significativas en la respuesta a los diferentes tratamientos, tal y como lo han descrito otros autores. Por ejemplo, Baillet (14) reporta tasas de supervivencia similares con ambos tipos de radioterapia, aunque en este estudio, a diferencia del nuestro, las pacientes se encontraban en estadios tempranos y tardíos de la enfermedad.

Otro de los aspectos de eficacia que se evaluó fue la elegibilidad de las pacientes para someterse a un procedimiento de mastectomía radical modificada (tipo Patey). En esta variable, nosotros pudimos observar que si existió una diferencia significativa a favor del grupo con tratamiento con hipofraccionamiento) presentó elegibilidad para someterse a un procedimiento quirúrgico post-radioterapia. Debemos destacar que en nuestro estudio, opuesto a otros reportados en la literatura, analiza una población de pacientes diferentes, ya que se incluyeron pacientes que no habían tenido una respuesta satisfactoria al tratamiento con quimioterapia. Este aspecto es relevante y requiere que se evalúe a mayor profundidad.

Otro de los aspectos relevantes evaluados fue la aparición de complicaciones tempranas. Como podemos observar, en un mayor número de pacientes del grupo con hipofraccionamiento se presentó radioepitelitis. La mayoría de las alteraciones dérmicas fueron leves. A diferencia de otros autores que reportan una incidencia similar de este tipo de complicaciones, nosotros encontramos una diferencia estadísticamente significativa, esto seguramente se debió a la dosis utilizada por semana. Debemos considerar, por lo tanto, que analizar la respuesta a diferentes esquemas/dosis podría permitir evaluar un esquema que sin perder su eficacia, mejorase aún más la tolerabilidad. Es importante señalar también, que ninguno de los grupos de tratamiento presentó complicaciones esofágicas o de tipo pulmonar.

Hasta la fecha el seguimiento hecho a las pacientes es menor a 6 meses (promedio de 4.17 meses en el tratamiento convencional y de 2.64 meses en el tratamiento con HF). El planteamiento futuro, es el seguimiento de todas las pacientes durante este periodo de tiempo, para así poder evaluar la presencia de complicaciones mediatas y tardías.

Podemos concluir, que nuestro estudio muestra que de manera global, ambos tipos de tratamiento muestran una respuesta de eficacia similar. El perfil de tolerabilidad es mejor, al menos en la evaluación inmediata, con el tratamiento convencional, sin embargo, con el tratamiento HF las complicaciones, que se presentan son en general leves.

En el futuro, la evaluación de diferentes esquemas de dosificación podría permitir encontrar, una dosis día/semana, que nos permita disminuir el número de complicaciones dérmicas, sin afectar por esto, su tasa de eficacia.

## CONCLUSIONES

- 1.- El esquema de hipofraccionamiento ofrece el mismo control locoregional de la enfermedad que el fraccionamiento convencional.
- 2.- En la respuesta inmediata los resultados fueron similares con los dos esquemas de fraccionamiento, de manera que se puede utilizar cualquiera de ellos como alternativa de tratamiento.
- 3.- La respuesta mediata se apreció discretamente mayor en el fraccionamiento convencional pero no es valorable debido a que es una muestra muy pequeña.
- 4.- La morbilidad del aparato digestivo fue leve con los dos esquemas de tratamiento, ninguno con manifestaciones clínicas a nivel pulmonar y con discreto aumento en la morbilidad de piel en el grupo que recibió hipofraccionamiento, pero este dato no es determinante por ser una muestra pequeña.
- 5.- La morbilidad tardía no es posible valorarla por la duración del estudio.
- 6.- Este estudio se puede continuar posteriormente para poder valorar la conducta terapéutica a seguir en el grupo que no se intervino quirúrgicamente quedando como interrogante. ¿Deberá recibir sobredosis de radioterapia? ¿Quimioterapia de segunda línea? o más ¿Quimioterapia y radioterapia?

# RADIOTERAPIA EN CA MAMARIO

## EDAD

### HIPOFRACCIONAMIENTO

años      No.ptes.

21 - 30      2

31 - 40      2

41 - 50      7

51 - 60      6

61 - 70      4

71 - 80      3

+ 81      1

**Total:**      **25**

### CONVENCIONAL

años      No.ptes.

21 - 30      0

31 - 40      3

41 - 50      7

51 - 60      3

61 - 70      5

71 - 80      5

+ 81      0

**Total:**      **23**

**HIPOFRACCIONAMIENTO****CONVENCIONAL**

	No.ptes.	%
IIIa	11	(44)
IIIb	9	(36)
IVa	5	(20)
Total:	25	(100)

	No.ptes	%
IIIa	5	(22)
IIIb	15	(65)
IVa	3	(13)
Total:	23	(100)

# REPORTE HISTOPATOLOGICO

	HIPOFRACCIONAMIENTO		CONVENCIONAL	
	ptes.	%	ptes.	%
CANALICULAR	17	(68)	17	(74)
CARCINOMA MAMARIO	5	(20)	6	(26)
LOBULILLAR	3	(12)		
Total:	25	(100)	23	(100)

\*BAAF. (Biopsia por aspiración con aguja fina).

# PROCEDIMIENTO DIAGNOSTICO

## HIPOFRACCIONAMIENTO

	ptes.	%
BAAF	24	(96)
Biopsia Incisional	1	(4)
Total:	25	(100)

## CONVENCIONAL

	ptes.	%
BAAF	19	(83)
Biopsia Incisional	4	(17)
Total:	23	(100)

## HIPOFRACCIONAMIENTO

(25 Casos)

< 5 cm = 2 (8%)

5 - 10 cm = 16 (64%)

> 10 cm = 7 (28%)

Total: 100%

## CONVENCIONAL

(23 casos)

< 5 cm = 1 (4%)

5 - 10 = 16 (70%)

> 10 cm = 6 (26%)

Total: 100%

# TAMANO TUMORAL INICIAL

## HIPOFRACCIONAMIENTO

## CONVENCIONAL

(25 casos)

(17 casos)

< 2 cm = 12 (48%)

< 2 cm = 3 (13%)

2 - 5 cm = 10 (40%)

2 - 5 cm = 14 (61%)

> 5 cm = 3 (12%)

## HIPOFRACCIONAMIENTO

(6 casos)

< 2 cm = 4 (16%)

> 2 cm = 2 (8%)

## CONVENCIONAL

(6 casos)

< 2 cm = 6 (26%)

# QUIMIOTERAPIA PREVENTIVA

HIPOFRACCIONAMIENTO		CONVENCIONAL			
	No.ciclos	ptes.		No.ciclos	ptes.
	8	1		8	1
	6	6		6	1
FAC	4	7	FAC	4	6
	2	1		2	1
	8	0		8	0
	6	0		6	0
ACII	4	6	ACII	4	2
	2	1		2	2
	8	0		8	0
	6	1		6	3
CMF	4	2	CMF	4	5
	2	0		2	2
Total:	25 casos		Total:	23 casos	

# RESPUESTA A LA CUESTION DE DISTRIBUCION DEL TIPO

## HIPOFRACCIONAMIENTO

(casos)

< 50 %      25

> 50 %      0

100 %      0

## CONVENCIONAL

(casos)

< 50 %      23

> 50 %      0

100 %      0

## RESPUESTA A LA RADIOTERAPIA

**Inmediata:** Al término de la radioterapia

**Mediata:** 6 - 8 semanas post radioterapia

**RESPUESTA****HIPOFRACCIONAMIENTO****CONVERSIONES****(casos)****(casos)**

Completa 3 (12%)

Completa 1 (4%)

&lt; 50 % 2 (8%)

&lt; 50 % 2 (9%)

&gt; 50 % 20 (80%)

&gt; 50 % 20 (87%)

**POSTERIORES (MAM) MASTECTOMIA  
CON MODIFICACION  
DE PATENTE**

**HIPOFRACCIONAMIENTO**

(11 casos)

**Residual**

Local = 9 (36%)

Axilar = 6 (24%)

**No residual**

2 (8%)

**CONVENCIONAL**

(18 casos)

**Residual**

Local = 15 (65%)

Axilar = 10 (44%)

**No residual**

3 (13%)

## HIPOFRACCIONAMIENTO CONVENCIONAL

Sin cirugía	14	5
En control	13	5
Observación	13	5
Respuesta Comp.	1(4%)	1(4%)
> 50 %	7(28%)	2(9%)
< 50 %	5(20%)	2(9%)

\* 1 pte. con respuesta > 50% se perdió  
del grupo de hipofraccionamiento

## HIPOFRACCIONAMIENTO CONVENCIONAL

LEVE

(náuseas,vómito)

25

23

Moderada

0

0

Severa

0

0

HIPOFRACCIONAMIENTO CONVENCIONAL

**Piel Eritema**

**Radioepitelitis**

Leve 12 (48%) 23 (100%)

Moderada 12 (48%)

Húmeda 1 (4%)

Total: 25 casos 23 casos

**HIPOFRACCIONAMIENTO CONVENCIONAL****Piel Eritema****Radioepitelitis**

Leve	12 (48%)	23 (100%)
Moderada	12 (48%)	
Húmeda	1 (4%)	
Total:	25 casos	23 casos

# HEMOGLOBINA

	HIPOFRACCIONAMIENTO	CONVENCIONAL
11 a 12 g/dL	15 (60%)	8 (35%)
> 12 g/dL	10 (40%)	15 (65%)
Total:	25 (100%)	23 (100%)

Clasificación  
de Karnofsky

**HIPOFRACCIONAMIENTO**

**CONVENCIONAL**

70

15 (60%)

12 (52%)

80

8 (32%)

11 (48%)

90

2 (8%)

Total:

25 casos (100%)

23 casos (100%)

**RADIOTERAPIA  
HIPOFRACCIONADA  
Seguimiento (25 casos)**

**RANGO: 1 - 6 Meses**

**Promedio = 2.64**

**RANGO: 1 - 6 Meses**

**Promedio = 4.17**

**ANALISIS ESTADISTICO DE LAS  
DIFERENTES VARIABLES**

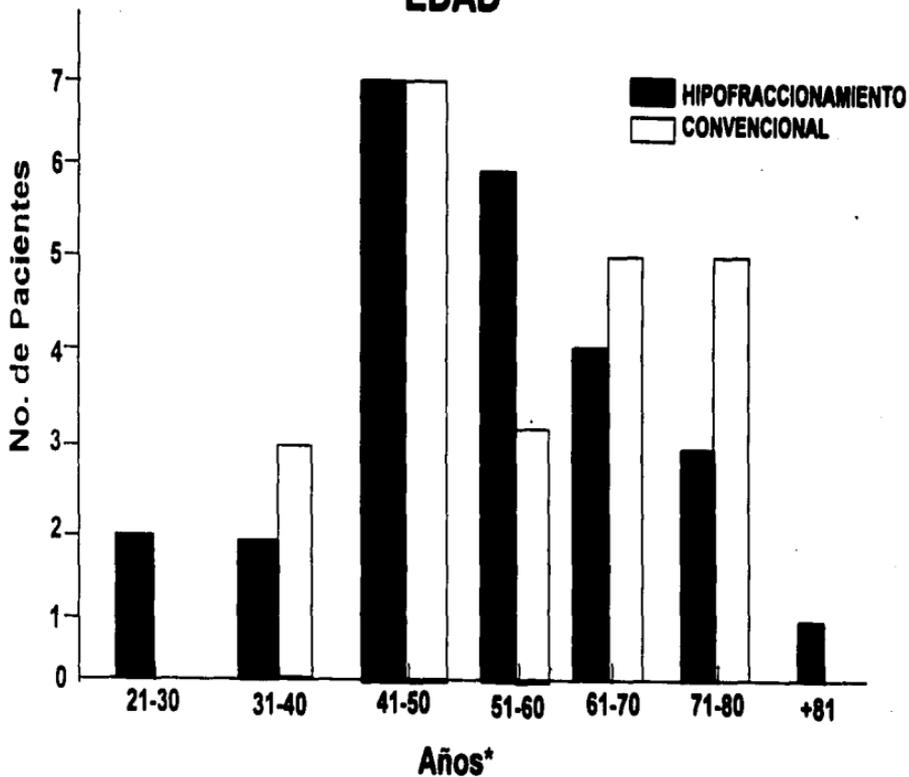
<b>VARIABLE</b>	<b>VALOR DE <math>\chi^2</math></b>	<b>PROBABILIDAD</b>
Etapa clínica	4.174	0.124
Reporte Histopatológico	3.013	0.222
Procedimiento Diagnóstico		0.180
Tamaño Tumoral	0.327	0.849
Ganglios Axilares	7.827	0.020*
Ganglios Supraclaviculares	0.600	0.455
Karnofsky	2.728	0.256
Hemoglobina	2.126	0.145
<b>Respuesta a la Radioterapia</b>	<b>0.918</b>	<b>0.632</b>
<b>Mastectomía post Radioterapia</b>	<b>4.534</b>	<b>0.033*</b>
Con Residual	0.111	0.739
Sin Residual	0.012	0.994
<b>Radioepitelitis</b>	<b>16.402</b>	<b>0.0001**</b>

\* Estadísticamente significativo

\*\* Estadísticamente muy significativo

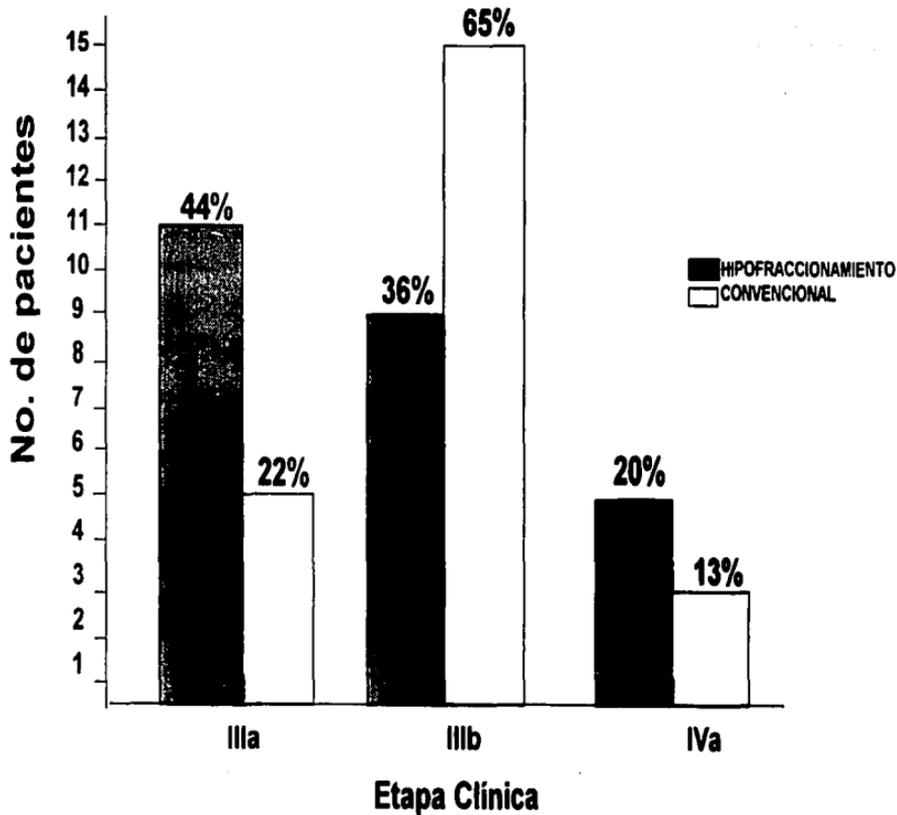
# RADIOTERAPIA EN CA MAMARIO

## EDAD

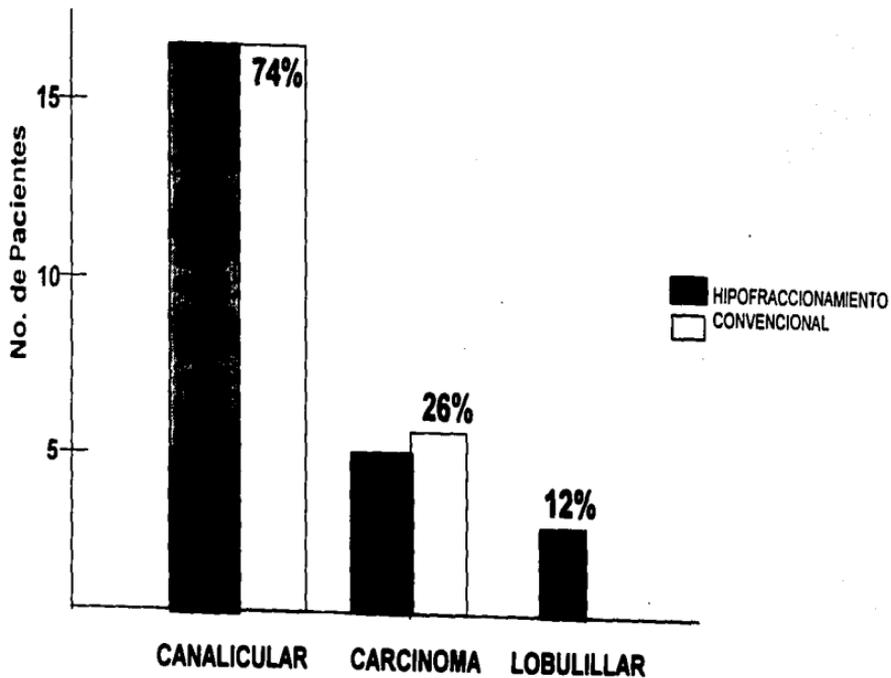


\* HIPOFRACC. min.21a. prom.50a. máx.81a  
CONVENC. min.33a. prom.50a. máx.72a.

# ETAPA CLINICA

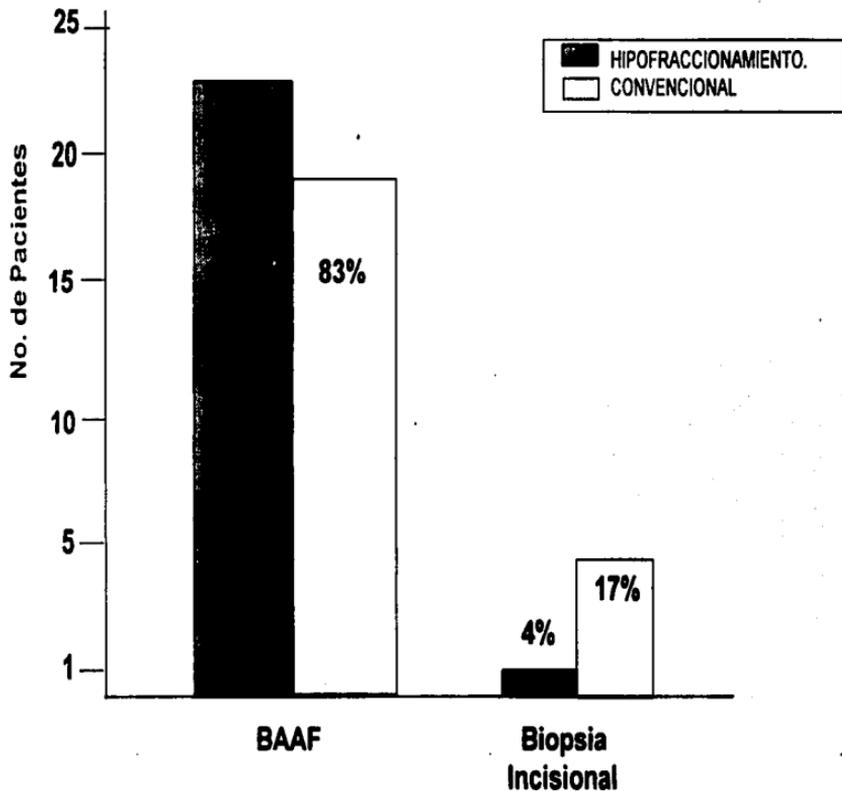


# REPORTE HISTOPATOLOGICO

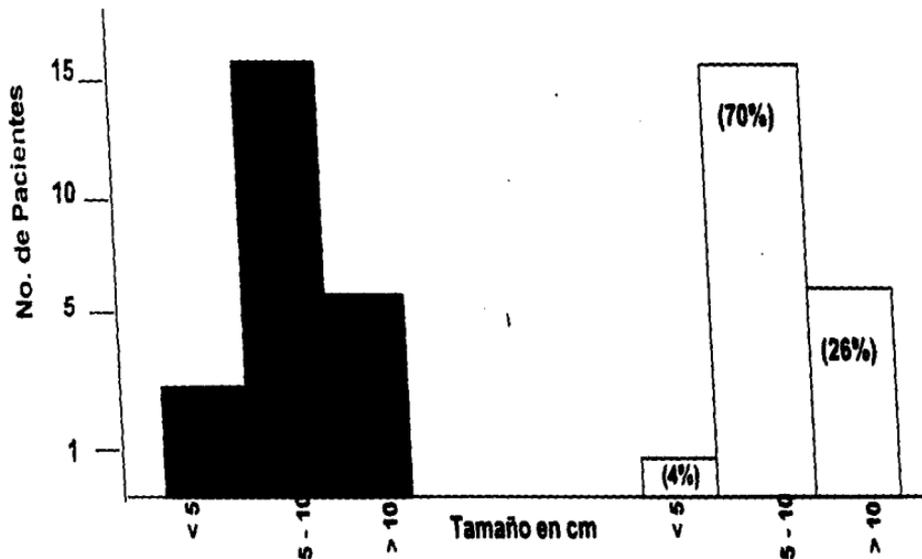


\*BAAF. (Biopsia por aspiración con aguja fina).

# PROCEDIMIENTO DIAGNOSTICO

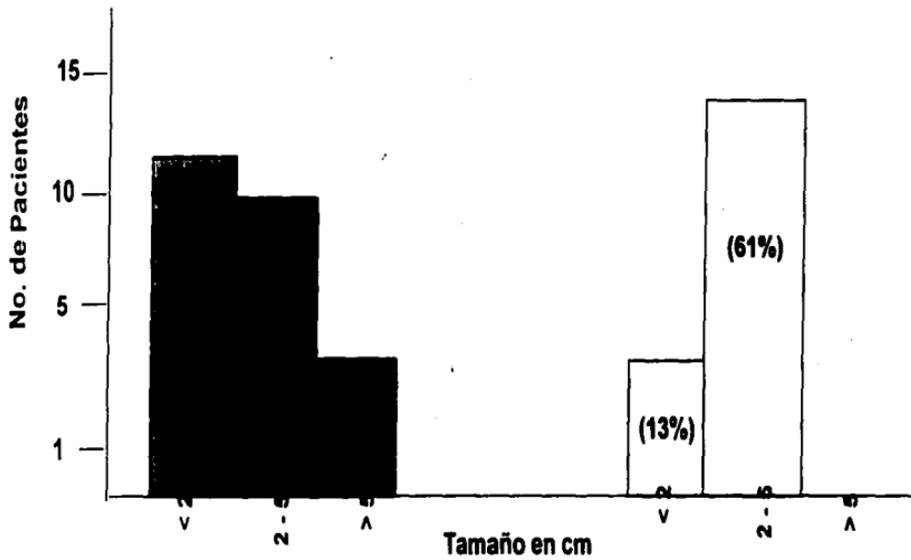


# TAMAÑO TUMORAL INICIAL TUMOR PRIMARIO



**HIPOFRACCIONAMIENTO**  
(25 casos)

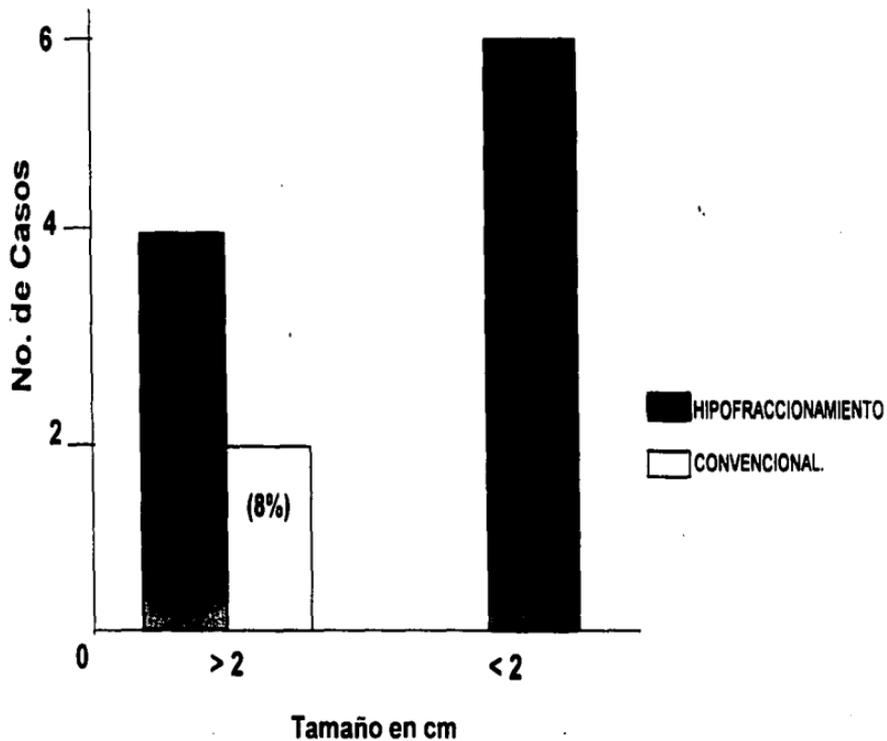
**CONVENCIONAL**  
(23 casos)

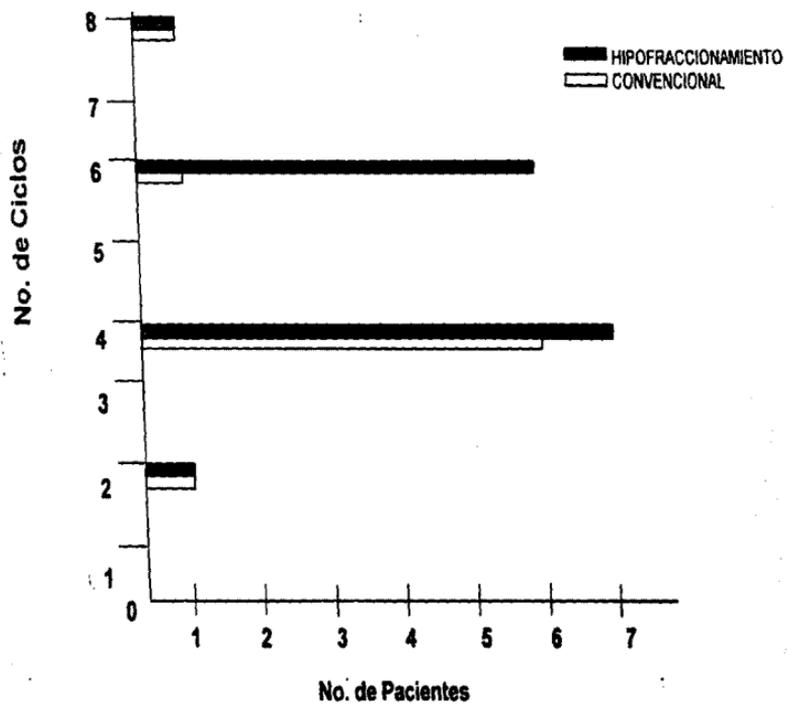


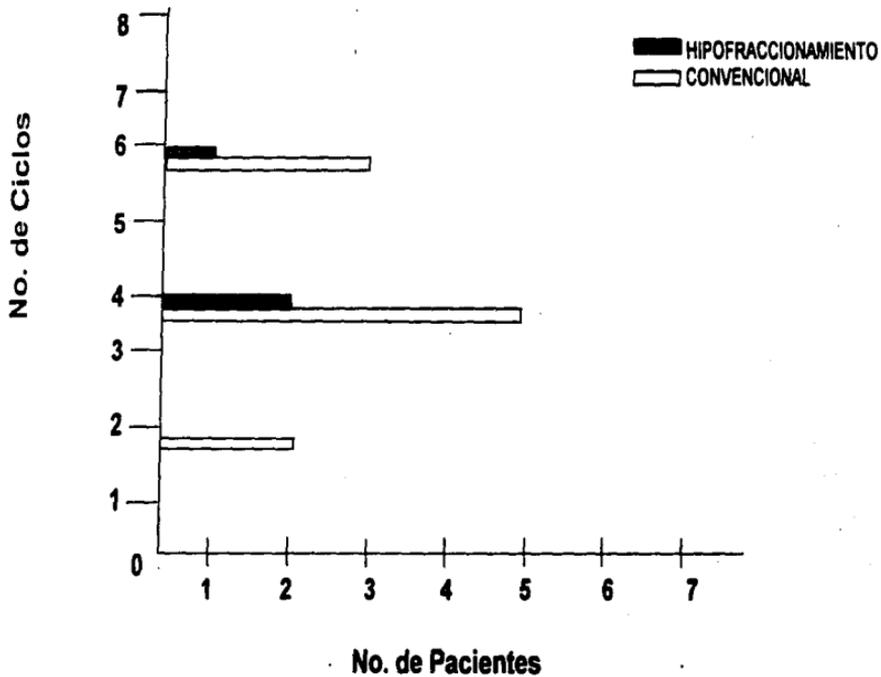
**HIPOFRACCIONAMIENTO**  
(25 casos)

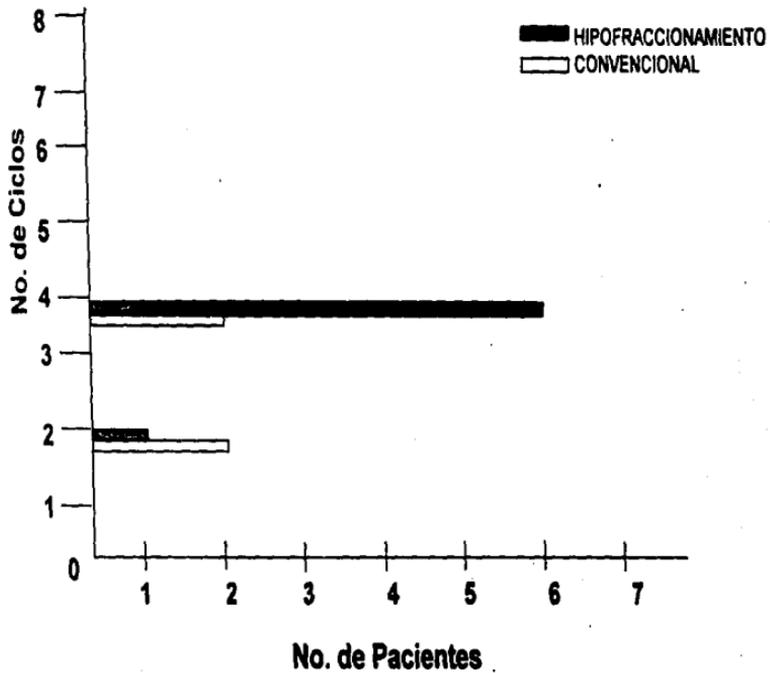
**CONVENCIONAL**  
(23 casos)

# TAMAÑO TUMORAL INICIAL GANGLIOS SUPRACLAVICULARES POSITIVOS

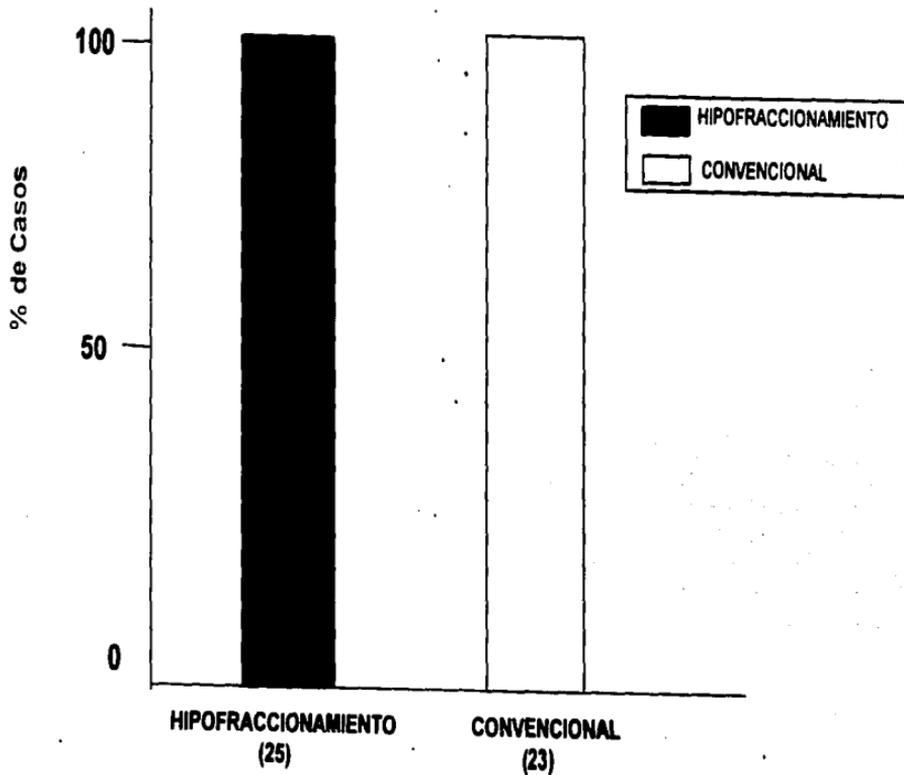




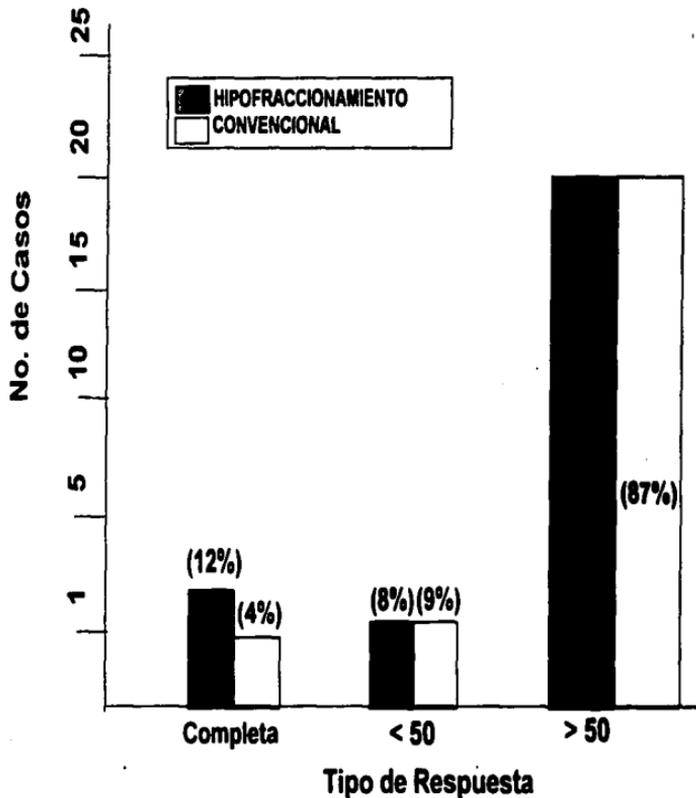




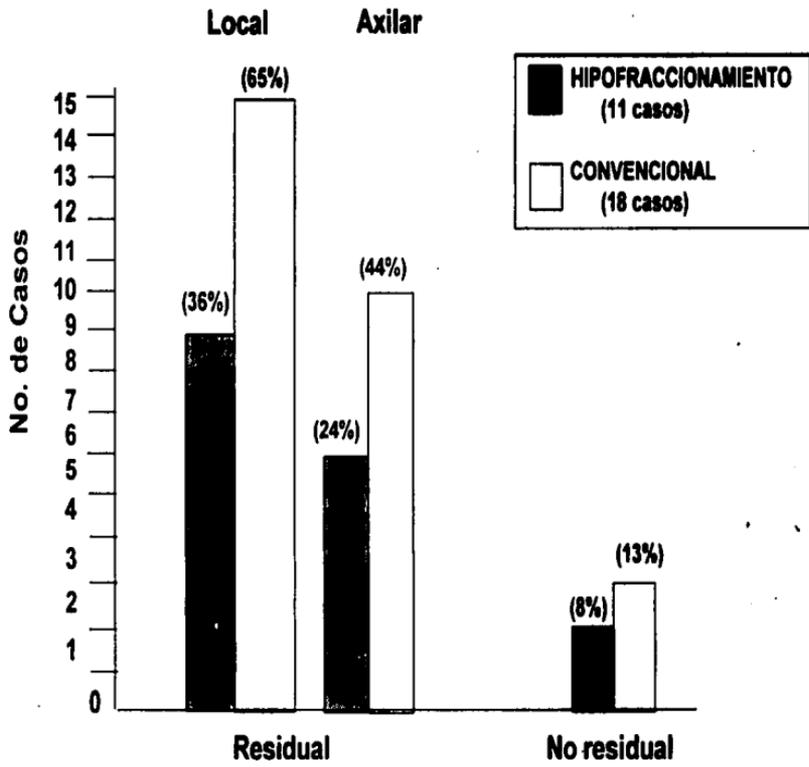
# RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA DISMINUCION DEL TUMOR <50%



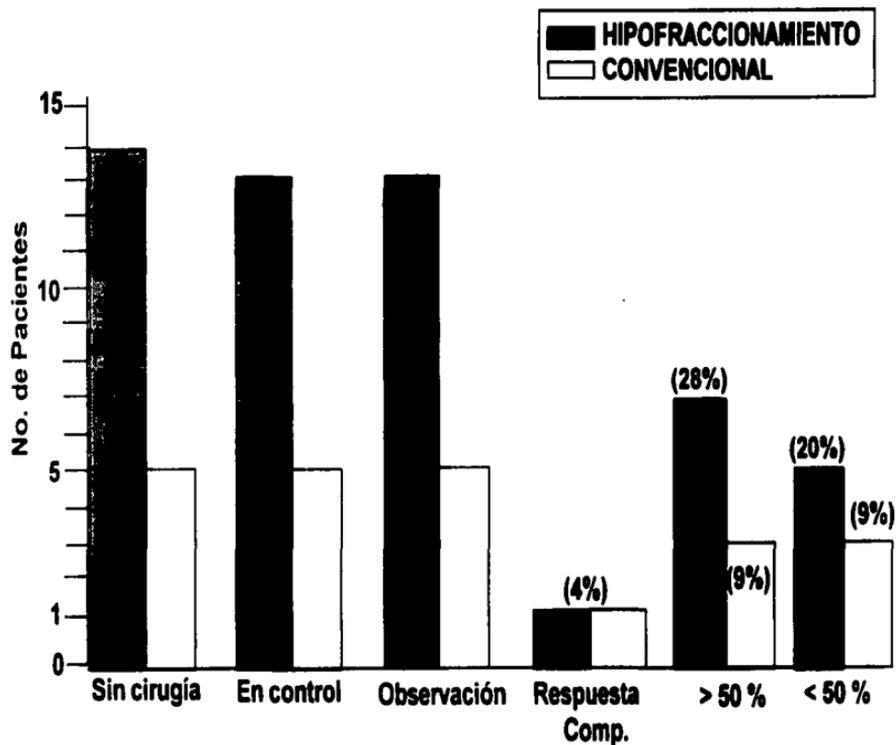
# RADIOTERAPIA RESPUESTA INMEDIATA



ESTA TESIS  
NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA



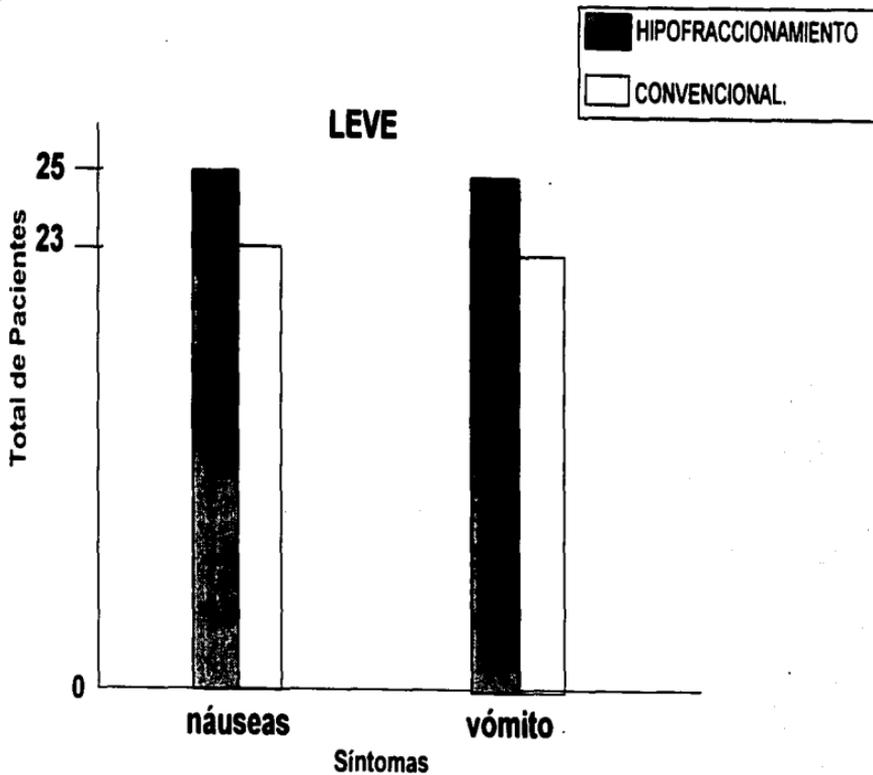
# RESPUESTA MEDIATA



\* 1 pte. con respuesta > 50% se perdió, del grupo de hipofraccionamiento

# TOLERANCIA

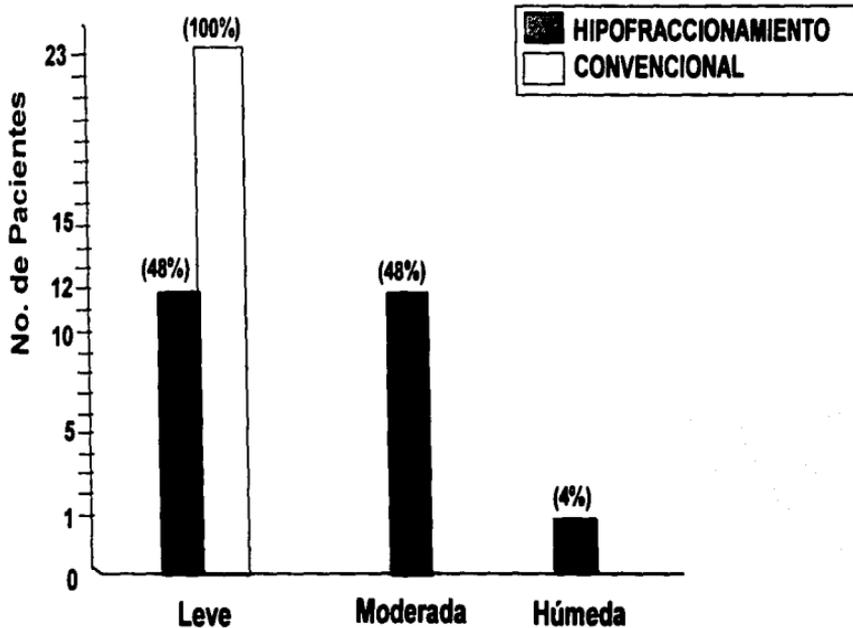
## DIGESTIVO



# TOLERANCIA

## Piel Eritema

### Radioepitelitis

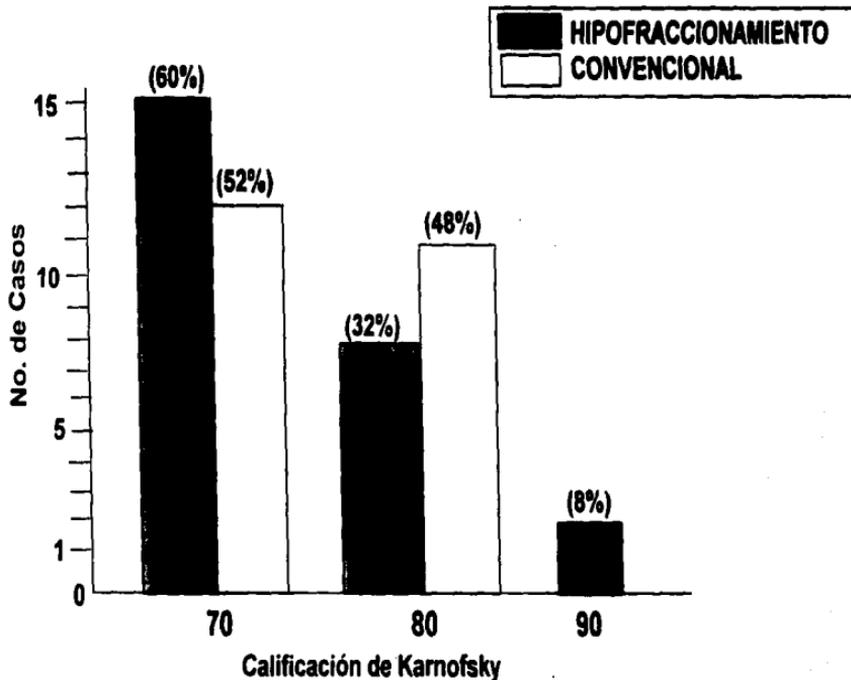


Total:

■ 25 casos.

□ 23 casos

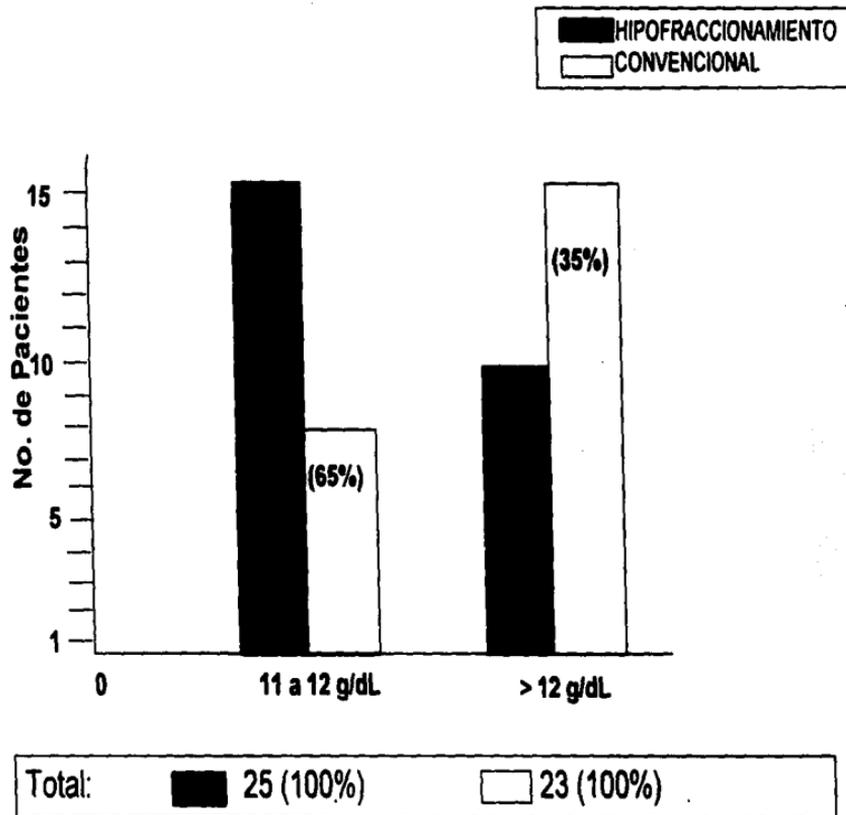
# KARNOFSKY



Total: ■ 25 casos (100%)

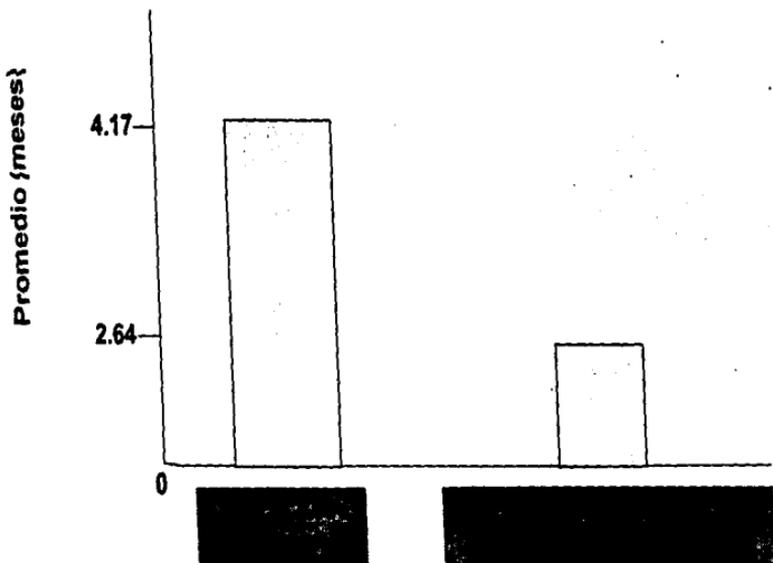
□ 23 casos (100%)

# HEMOGLOBINA



# RADIOTERAPIA

## Seguimiento



## BIBLIOGRAFIA

1. Pérez Carlos y Cols. *Principles and Practice of Oncology*, 2a,Ed. Edit., J.B. Lippincott Company, New York, London and Hangerstown. 1992.
2. Orthon C.G. y Cols. *Uses of Therapeutic X in Medicine Health*. Phys. 69 (4):1-16, 1995.
3. Hall Erick y Cols. *Radiobiology for the Radiologist*, 4a,Ed. Edit. J.B. Lippincott Company New York. 1994.
4. Withers H.Rodney. *Overview of Fractionation Schedules for cancers of the head and neck* 38 th. Annual Meeting American Society for Therapeutic Radiology and Oncology. Los Angeles Convention Center . Los Angeles, CA, Oct. 1996.
5. Thames y Cols. *Tumor Radioresponsiveness versus fractionation Sensitivity*. Int. Rad. Oncol. and Phys. 12(4):687-April,1996.
6. Cox James D. y Cols. *Large dose fractionation (Hypofractionation) Cáncer*, 55: 2105-2111; 1985.
7. La Torre Elizabeth y Cols. *Radiobiología Medica*. 1a,Ed. Edit.AC. de Oncología Madrid España.1979.
8. Withers Rodney y Cols. *Biologic Basis for Altered Fractionation Schemes*. Cancer; 55:2086-2095; 1985.
9. IDEM. *Biological Basis of Radiation Therapy for Cancer*. The Lancet 339:156-7; Jan.18, 1992.

10. Turesson Ingela y Cols. The Influence of the over all treatment time in radiotherapy on the acute reaction: Comparison of the effects of daily and twice a week fractionation on human skin. Rad.Biol.Oncol.Phys.10(5):607-may, 1984.

11.Baillet y Cols. Les Irradiation Hipofracciones e Lerus Indications. Path.Biol. 37(2):171-173, 1989.

12. Sauce W.T. y Cols. Fraction size in External Beam Radiation Therapy in the Treatment of Melanoma. Int.J.Rad.Oncol.Biol.Phys. 20:429-432; 1990.

13. Bates Thelma. The 10 year results of prospectrial of post-operative radiotherapy delivered in 3 fractions per week versus 2 fraction per week in breast carcinoma. The British J.or Radiol.61:625-30.1988.

14.Baillet y Cols. The Use of Specific Hypofractionate Radiation therapy Regimen versus Classical Fractionatiion in the treatment of Breast. Cancer: Randomized Study of 230 patients.  
Int. J.Rad.Oncol.Biol.19:1131-33-1990.

15).Fowler y Cols. Non-Standard fractionation in Radiotherapy. Rad. Oncol. Phys. Biol.1(15):753-57;May 1984.

16. Wang y Cols. Management of Long term postirradiation perclavicular complication J.Surg.Oncol.51(4):259-65;Dec.1992.

17. Maher y Cols. Breast Cancer in Elderly Women: A retrospective analysys of combined treatment with Tamoxifen and once weekly irradiation.Int.Oncol.Biol.Phys.31(4):783-789.1995.