



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO**

Radioterapia hipofraccionada en pacientes con cáncer de mama etapas iniciales manejadas con cirugía conservadora.

Estudio Prospectivo Enero 2002-Mayo2006.

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO ESPECIALISTA EN RADIO-ONCOLOGÍA.

P R E S E N T A :

DR. JOSÉ REFUGIO ZAVALA LÓPEZ.

TUTOR DE TESIS: DR. POMPONIO JOSÉ LUJAN CASTILLA.

MEXICO, D. F.

Octubre 2006.



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. Pomponio José Lujan Castilla.

PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN RADIO-ONCOLOGIA.

JEFE DEL SERVICIO DE RADIO-ONCOLOGIA.

TUTOR DE TESIS

Dr. Francisco Gonzáles García.

DIRECTOR DE ENSEÑANZA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO.

Agradecimientos.

A todos aquellos que contribuyeron en mi formación durante estos 3 años solo puedo decirles con toda sinceridad.

GRACIAS.

INDICE.

Introducción.		Paginas	1-17
Planteamiento del problema.		Paginas	18
Antecedentes.(Marco teórico)		Paginas	18-27
Objetivos.		Paginas	28
Justificación.		Paginas	28-29
Diseño del estudio.		Paginas	30
Resultados.		Paginas	31-38
Discusión.		Paginas	39-41.
Bibliografía		Paginas	42-47.
Anexo Imágenes		Paginas	48.

INTRODUCCIÓN.

PANORAMA MUNDIAL DEL CANCER.

El cáncer constituye un importante problema de salud pública y una de las principales causas de muerte prematura evitable. La mortalidad por cáncer afecta por igual a ambos sexos, si bien los tipos de cáncer más frecuentes en hombres y mujeres son diferentes.

A nivel mundial representa la 2a causa de muerte, siendo las principales neoplasias de acuerdo a sexo las siguientes. En hombres los cuatro tipos de cáncer con mayor mortalidad son: pulmón (22%), colon y recto (12,4%), próstata (11,8%) y estómago (7,2%) los cuales en conjunto representan alrededor del 53% del total de muertes por cáncer en este genero. En las mujeres los cuatro tipos de cáncer de mayor mortalidad son, el **cáncer de mama (24,3%)**, colon y recto (13,8%), pulmón (5,2%) y estómago (5,2%), constituyendo en total el 48.6% de la mortalidad por cáncer en mujeres.

En el mundo se considera que anualmente fallecen más de 6,000,000 de personas secundarias a alguna patología neoplasia. De continuar esta tendencia se considera que para el año 2025 se presentarán 15.5 millones de nuevos casos [Organización Mundial de la Salud (OMS)]. Lo cual representa un problema de salud sumamente complejo, con grandes implicaciones, por el número de años en edad productiva que se pierden aunado al elevado costo que significa el tratamiento en general de los diferentes tipos de cáncer. (1)

PANORAMA DEL CANCER EN MÉXICO.

En nuestro país el cáncer representa la 2ª causa de muerte solo detrás de las enfermedades cardiovasculares. Entre 1950 a 1998 las muertes por cáncer tuvieron un incremento de 68 por ciento. En 1950 fallecieron mil 655 personas de cáncer por cada 100 mil habitantes, mientras que para 1998 la cifra fue de 52 mil 681 defunciones. Siendo el grupo más afectado las mujeres en relación con los hombres. Del total de los casos de cáncer, 63.5 por ciento correspondieron al sexo femenino y 35.3 al sexo masculino; de las 52 mil 681 defunciones registradas ese año (1998), 47.8 por ciento correspondieron a hombres y 52.2 por ciento a mujeres. Las 2 principales causas de muerte por cáncer en mujer son secundarias a cáncer cérvico-uterino y cáncer de mama, dicho de otra manera de 10 pacientes que fallecen por cáncer diariamente en 9 es secundario a estas dos patologías. (2,3)

CANCER DE MAMA EN MÉXICO.

En EU el cáncer de mama para el año 2005 represento:

- Nuevos casos: 211,240.
- Mortalidad: 40,410.

Mientras que en la población mexicana alrededor de 25 mujeres son diagnosticadas de cáncer mamario diariamente. El número de muertes por esta enfermedad aumentó de 2 718 en 1993 a 3837 en 2002. Constituyendo actualmente la primera causa de muerte por cáncer en la mujer mexicana desplazando al cáncer cervico-uterino.(2)

De acuerdo al Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas de 1998, el cáncer cérvico-uterino ocupaba el primer lugar con 22 mil casos por año. A su vez, se detectaron 11 mil 139 casos por carcinoma de mama; 6 mil 146 de próstata, y 4 mil 594 de ganglios linfáticos en población general.

En decir que anualmente se presentan alrededor de 11 mil nuevos casos de cáncer de mama, con una tasa de mortalidad de 10.5/100,000 mujeres, el grupo de edad más frecuentemente afectado lo constituyen mujeres entre 35-54 años. (3)

Es importante conocer algunos puntos anatómicos de interés para el tratamiento de esta patología.

El drenaje linfático de la glándula mamaria para fines prácticos se divide en 4 vías principales.

1. Vía Cutánea, drenan lateralmente hacia la axila y el borde inferior drena hacia el plexo epigástrico.
2. Vía axilar responsable aproximadamente del 75-97% de todo el flujo linfático mamario.
3. Vía de la torácica interna: Recibe del 3 al 25% del drenaje y drena hacia el torrente venoso (conducto torácico o ganglios cervicales bajos o en la confluencia de la subclavia yugular).
4. vía de los linfáticos intercostales drenan a los ganglios intercostales posteriores del tórax a la altura de la unión entre costilla y vértebra. (4)

Clasificación patológica de la OMS

Carcinoma ductal in situ

Carcinoma lobular in situ

CARCINOMA INVASIVO

Ductal	Lobular	Mucinoso	Medular
Papilar	Tubular	Adenoideo quístico	
Secretor (Juvenil)	Apocrino	Carcinoma metaplásico	
Carcinoma inflamatorio	Otros		

Enfermedad de Paget.

Se considera Carcinoma in situ a la proliferación de células tumorales en el interior de los ductos o acinos lobulares, que permanecen confinados sin rebasar la membrana basal.

En relación con el carcinoma invasivo existen 2 grandes grupos, el carcinoma ductal el cual representa aproximadamente el 85% de todos los casos y el carcinoma lobular que constituye en promedio el 15

A su vez cada uno de ellos puede ser dividido en 3 grados de menor a mayor agresividad, este esta dado por la escala de Scharff-Bloom-Richardson modificada por Elston-Ellis.

(SBR), en dicha escala el grado esta determinado por 3 características: formación tubular, pleomorfismo nuclear y la cuenta mitótica. En base a esto se dividen en 3 grado •Grado 1 (bajo grado) de - 3-5 puntos, •grado 2 de- 6-7 puntos y grado 3 (Alto grado) -de 8-9 puntos.(4)

Historia natural.

El crecimiento del tumor es constante desde su origen. •De acuerdo al tiempo de doblaje, se estima que en promedio se requiere de 5 años para que un tumor sea palpable. La mama

mas frecuentemente afectada es la izquierda y por cuadrantes la localización más habitual es a nivel de cuadrante superior externo (38.5% de todos los casos). (5)

La diseminación local una vez que se desarrolla en el interior de los ductos atraviesa la membrana basal, invade los lobulillos adyacentes, ductos, fascia, grasa mamaria y finalmente los linfáticos mamarios y periféricos. (4,5)

Puede haber invasión hematológica y diseminación a los linfáticos de la dermis produciendo la llamada “piel de naranja”, la ulceración e infiltración de la piel son un evento tardío.

La incidencia de metástasis axilares varía con el tamaño tumoral y es más común en tumores de cuadrantes externos. • Para tumores T1-2 dicha incidencia varía del 10-40%. (4)

Hasta la fecha sigue siendo discutido el rol que juega en esta patología los diferentes factores de riesgo, ya que entre un 60-90% de los casos carecen de alguno de estos, y cada vez se mencionan en la literatura nuevos factores que pudieren tener alguna importancia desde el punto de vista etiológico. Sin embargo consideramos que esta patología no obedece a uno sólo de estos siendo más bien de carácter multifactorial.

Dentro de los factores plenamente identificados y aceptados que contribuyen al desarrollo de cáncer de mama se encuentran los siguientes: (5,6,7,8,9)

Factores familiares: 5-10% son de carácter hereditario. El tener un familiar de 1er grado (madre o hermana) con cáncer de mama incrementa el riesgo 1.5-3 veces.

Factores Hormonales: Menarca temprana(<12a), Nuliparidad o 1er embarazo a término posterior a los 30 años, menopausia tardía(>55a). Anticoncepción oral, el reemplazo hormonal no incrementa riesgo.

Exposición a la radiación: En mujeres jóvenes (< 20años) Tratadas con radioterapia técnica de manto, origina un incremento del riesgo de 70 veces en relación con la población general. Estudios realizados en los sobrevivientes a desastres nucleares demuestran una relación lineal con la dosis de exposición.

Factores dietéticas: Alcoholismo moderado incrementa ligeramente el riesgo 1.4 veces, el papel de la dieta abundante en grasas y la obesidad es discutido.

Factores genéticos: Sin duda los mas conocidos y actualmente los que mayor peso presenta, dentro de estos son dos los principalmente implicados. El BRCA 1 localizado a nivel del 17q21 se identifico en 1990, su presencia se asocia a un aumento del riesgo entre 50-85% para el desarrollo de cáncer de mama. Existen más de 500 mutaciones diferentes y se hereda de forma autosomica dominante. También incrementa el riesgo de desarrollar cáncer de ovario (15-45%), próstata y colon. El BCRA 2 localizado en el cromosoma 13, origina un incremento del riesgo similar al del BCRA1 en mujeres pero a diferencia del BCR-1 también incrementa el riesgo en hombres alrededor de un 6%, también se relaciona con cáncer de ovario, páncreas y melanoma.

Otros factores:

Síndrome Lifraumeni el cual se caracteriza por presencia de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas, sarcomas infantiles, tumores cerebrales, leucemia/linfoma y cáncer adrenocortical relacionado con mutaciones a nivel del p53 se hereda de manera autosomica dominante.

Síndrome de Cowden. Hereditario autosómico dominante, se presenta con lesiones en piel (tricoleomomas), mucocutáneas, Pólipos gastrointestinales, trastornos tiroideos y cáncer de mama. Se relaciona con mutaciones del PTEN localizado a nivel de 10q23.

Enfermedades benignas de la mama: Enfermedad proliferativa sin atipia (Hiperplasia ductal y adenosis esclerosante) incremento del riesgo de desarrollar cáncer de mama 1.5-2 veces.

Hiperplasia atípica incrementa el riesgo 4-5 veces y el Carcinoma lobulillar en situ origina un incremento del riesgo de 8-11 veces.

En relación con los factores pronósticos estos pueden dividirse en intrínsecos y extrínsecos.

Dentro de los intrínsecos se encuentran: (5)

- a) Tamaño tumoral y Estadío clínico.
- b) Presencia de Multicentricidad.
- c) Características histológicas y grado tumoral
- d) Presencia de Carcinoma intraductal extenso.
- e) Invasión ganglionar.
- f) Niveles de Timidina Fase-S.
- g) Ploidia DNA.
- h) Estado de los receptores Hormonales.
- i) Presencia de Oncogenes.
- j) BCRA 1 y 2.
- k) Catepsina D Proteasa lisosomal inductora de estrógenos.
- l) Apolipoproteína D (Sistema transporte de lípidos).
- m) Antígeno Proteasa específico

Mientras que se consideran factores extrínsecos:

- a) Edad. Pacientes jóvenes peor pronóstico.
- b) Raza. Mujeres negras diagnosticadas en estadios mayores presentan más posibilidad de metástasis con menor supervivencia.
- c) Obesidad. Recurrencia es más frecuente en pacientes obesas (32% vs 19% no obesas)

En 1999 el Colegio Americano de Patólogos en el consenso de 1999 estableció los factores pronósticos para cáncer de mama en base a categorías, de acuerdo a esto se consideran como categoría I aquellos probados con importancia en la supervivencia útiles en el manejo, categoría II, factores tanto biológicos como clínicos suficientemente estudiados pero cuya importancia no ha sido del todo comprobada y Categoría III todos los demás factores no estudiados de manera suficiente.

Siendo aquellos categoría I: tamaño tumoral, estado ganglionar, micrometástasis, grado histológico, conteo mitótico y el estado receptores hormonal. Categoría II incluyen expresión HER-2/neu, mutación p53, invasión linfocascular y ploidia del DNA y la Categoría III incluyen angiogénesis, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento transformante α , el Bcl-2 y la sobreexpresión de cathepsina D.

En un análisis multivariado los factores pronósticos de mayor importancia son: Afección linfática, componente in situ extenso, grado alto, tamaño tumoral. (11,12)

Se consideran factores predictivos para enfermedad metastásica y supervivencia libre de enfermedad el tamaño tumoral, estado linfático clínico y/o histológico, el grado histológico, el estado de receptores estrogénicos.

Son factores de buen pronóstico: Tamaño Tumoral < 2 cm, grado bajo, tumores diploides en relación con los aneuploides, nivel de Cathepsina D bajo, la presencia de receptores hormonales +.

También en este punto es conveniente destacar que cada vez se identifican un mayor número de factores relacionados con el pronóstico algunos con mayor o menor peso, sin embargo los que hasta la fecha siguen siendo considerados los más importantes son los ya descritos.

Detección.

Aun y cuando los métodos de detección del cáncer mamario han sufrido modificaciones con la finalidad de poder realizar una detección más precoz del mismo, no se ha logrado el impacto esperado en este aspecto. Dentro de las diferentes herramientas diagnósticas se cuenta con el examen mamario el cual se recomienda iniciarlo a partir de los 20 años de edad. La mamografía, la cual debe realizarse a partir de los 40 años, el USG mamario, el cual su principal utilidad es para distinguir entre lesiones quísticas o sólidas y el estudio de mayor utilidad que nos proporcionara finalmente el resultado histopatológico la biopsia, dentro de estas el método estándar de diagnóstico lo constituye la biopsia excisional, ya que la biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) presenta un porcentaje elevado de falsos negativos (en algunas series reportan hasta 10%).

La Resonancia magnética nuclear y la Tomografía computada no forman parte de los estudios de escrutinio inicial y no se requieren para la estadificación del cáncer de mama.

El gammagrama óseo debe realizarse en las pacientes para descartar presencia de metástasis a hueso las cuales a partir del estadio clínico III llegan a ser tan frecuentes como el 30%. La prueba de PET se encuentra aun bajo evaluación. (5;9,13, 14)

La clasificación empleada para la estadificación del carcinoma mamario es la del TNM 2002. (15)

Clasificación. TNM.

Tumor primario (T)

- TX: El tumor primario no puede ser evaluado
- T0: No hay prueba de tumor primario
- Tis: Carcinoma intraductal, carcinoma lobular in situ o enfermedad de Paget del pezón sin infiltración del tejido de mama normal
 - Tis (DCIS): Carcinoma ductal in situ
 - Tis (LCIS): Carcinoma lobular in situ
 - Tis (Paget): Enfermedad de Paget del pezón sin tumor
- T1: Tumor $\leq 2,0$ cm en su mayor dimensión
 - T1mic: Microinvasión $\leq 0,1$ cm en su mayor dimensión
 - T1a: Tumor $>0,1$ cm pero $\leq 0,5$ cm en su mayor dimensión
 - T1b: Tumor $>0,5$ cm pero $\leq 1,0$ cm en su mayor dimensión
 - T1c: Tumor $>1,0$ cm pero $\leq 2,0$ cm en su mayor dimensión
- T2: Tumor $>2,0$ cm pero $\leq 5,0$ cm en su mayor dimensión
- T3: Tumor mide $>5,0$ cm en su mayor dimensión
- T4: Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a (a) la pared torácica o (b) la piel, sólo como se describe a continuación
 - T4a: Extensión a la pared torácica, sin incluir el músculo pectoral
 - T4b: Edema (incluso piel de naranja), o ulceración de la piel del seno o ganglios satélites de la piel limitados al mismo seno

- T4c: Ambos casos T4a y T4b
- T4d: Carcinoma inflamatorio

Ganglios linfáticos regionales (N)

- NX: No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales (por ejemplo, fueron extraídos previamente)
- N0: No hay metástasis regional de los ganglios linfáticos
- N1: Metástasis a ganglio o ganglios linfáticos axilares ipsilaterales móviles
- N2: Metástasis a ganglio o ganglios linfáticos ipsilaterales fijos o emparejados, o en ganglios mamarios internos ipsilaterales clínicamente aparente en la ausencia de metástasis de ganglios linfáticos clínicamente evidentes
 - N2a: Metástasis en los ganglios linfáticos axilares ipsilaterales unidos uno con el otro (emparejados) o con otras estructuras
 - N2b: Metástasis solamente en ganglios mamarios internos ipsilaterales clínicamente aparente* en la ausencia de metástasis de ganglios linfáticos clínicamente evidentes
- N3: Metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) ipsilateral(es) con implicación de ganglio linfático axilar o sin este, o en ganglio(s) mamario(s) interno(s) ipsilateral(es) clínicamente aparente* en la presencia de metástasis de ganglios linfáticos axilares clínicamente evidentes o metástasis en ganglio(s)

linfático(s) supraclavicular(es) ipsilateral(es) con implicación de ganglios linfáticos mamarios axilares o internos, o sin ella

- N3a: Metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) ipsilateral(es)
- N3b: Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales y ganglios linfáticos axilares
- N3c: Metástasis en ganglio(s) linfático(s) supraclavicular(es) ipsilateral(es)

Metástasis a distancia (M)

- MX: No se puede evaluar la presencia de metástasis a distancia
- M0: No hay metástasis a distancia
- M1: Presencia de metástasis a distancia

Agrupación por estadios del AJCC

Estadio 0:	Tis	No	Mo	Estadio IIIA:	To	N2	Mo
Estadio I :	T1	No	Mo		T2	N2	Mo
Estadio IIA:	To	N1	Mo		T3	N1, N2	Mo
	T1	N1	Mo	Estadio IIIB:	T4	No, N1, N2	Mo
	T2	No	Mo	Estadio IIIC:	T ^{cualquier}	N3	Mo
Estadio IIB:	T2	N1	Mo	Estadio IV:	T ^{cualquier}	N ^{cualquier} .	M1
	T3	N0	Mo				

↓

Estadios Precoces del Cáncer de Mama.

Tratamiento del cáncer de mama.

El tratamiento del cáncer de mama a variado en los últimos años, teniendo ahora un enfoque multidisciplinario, la cirugía sigue siendo la piedra angular de manejo, sin embargo la quimioterapia y la radioterapia también se han constituido en herramientas indispensables en el tratamiento tanto de etapas locales como avanzadas.

La mastectomía radical (o sus modificaciones) fue el tratamiento quirúrgico mas ampliamente usado hasta la década de los 70's esta se asociaba a un porcentaje de complicaciones elevado además de los problemas psico-culturales que originaba a la paciente por la extensión del procedimiento quirúrgico.(16)

Esta experiencia llevo a la búsqueda de terapias quirúrgicas menos radicales con el apoyo de otros tratamientos oncológicos como lo son la radioterapia y la quimioterapia, es así que Guilles de Louche del Centro Chalebourg posterior a 10 años de experiencia y de diversos trabajos empieza a establecer a la cirugía conservadora como tratamiento estándar para el cáncer de mama en estadios iniciales(Etapas I y II) y es a partir del simposium de

Estraburgo en el año de 1972 que el tratamiento conservador es aceptado como de elección para las etapas tempranas. (16,17,18)

Fundamentos para el Tratamiento Conservador

En 1990 el consenso organizado por el Instituto Nacional del Cáncer sobre el tratamiento de los estadios tempranos del cáncer de mama concluyó que el tratamiento conservador, definido por tumorectomía y disección axilar seguida de radioterapia a la mama ipsilateral es el método loco-regional de elección para el tratamiento de los estadios I y II del cáncer de mama. (19,20)

En los resultados de los ensayos randomizados comparando mastectomía contra tratamiento conservador no se observó diferencia en la sobrevida libre de enfermedad ni en la sobrevida total, entre pacientes mastectomizadas y manejadas con cirugía conservadora más radioterapia (Tabla 1).

En el ensayo de Fisher publicado en 1989, se observó el beneficio de la radioterapia en disminuir el porcentaje de recidivas locales. Este fue un ensayo randomizado de tres brazos donde se comparó mastectomía más vaciamiento axilar contra tumorectomía más vaciamiento axilar sin radioterapia y tumorectomía más vaciamiento axilar más radioterapia a la mama. Las pacientes incluidas tenían tumores de hasta 4 cm. (T1,T2) y N0 (clínico), de las cuales un grupo resultó N(+) histológico, quienes recibieron quimioterapia adyuvante. Las dos ramas de tratamiento conservador (1.450 pacientes) una con y otra sin radioterapia permitieron evaluar el efecto de la irradiación. A 8 años de seguimiento 90% de las mujeres irradiadas después de la cirugía consevadora permanecieron libres de enfermedad local, comparadas con 61% de aquellas no irradiadas ($p<0,001$). En el grupo de pacientes con N

(-) la tasa de recidivas locales fue 37% en las pacientes que no recibieron radioterapia, comparada al 12% en las irradiadas. El grupo de pacientes N(+) recibió quimioterapia adyuvante y también habían sido randomizadas para recibir o no radioterapia a la mama. La tasa de recidivas locales fue 6% para las pacientes irradiadas y 43% para las no irradiadas. Este estudio demostró el impacto del tratamiento de la radioterapia y que la quimioterapia no es suficiente para el control local de la enfermedad.(21)

**Tabla 1 Recurrencias comparando mastectomía
contra cirugía conservadora y Radioterapia**

ENSAYO	Nº Pac.	SG.	Tasa Recurrencias. %	
			Mastec	Tto Cons
Inst. G-Roussy	179	10	9	7
NCI- Milán	701	13	2	4
NSABP B-06	2.105	12	8	10
NCI-US	237	10	9	17
EORTC	903	7	9	13
Grupo Danés	905	6	4	3
SG: Seguimiento. No aparecieron diferencias estadísticamente significativas.				

Estos resultados fueron posteriormente corroborados por diferentes estudios randomizados en los cuales se comparó manejo de pacientes en etapas clínicas iniciales con mastectomía radical contra cirugía conservadora más radioterapia al seno, encontrando resultados semejantes en términos de sobrevida y control local. (18-29)

Partiendo de esto es que actualmente se acepta como tratamiento para etapas clínicas iniciales (I y II) la cirugía conservadora de seno (Tillectomía, tumorectomía, lumpectomía,

mastectomía segmental o parcial y cuadrantectomía), con clasificación quirúrgica de axila y la irradiación del seno. La biopsia de ganglios linfáticos centinela aun no está aceptada como parte del protocolo de manejo.

No se consideran pacientes candidatas a manejo conservador, aquellas que no consideran al resultado cosmético como importante, relación mama/tumor no adecuada, alto riesgo para recurrencia local, presencia de microcalcificaciones difusas, enfermedad de tejido conectivo (Escleroderma) y pacientes en las cuales el seguimiento sea difícil de ser llevado a cabo. (4)

Incremento a lecho quirúrgico.

La sobredosis del lecho tumoral. Se puede realizar con electrones, con braquiterapia o con fotones con campos reducidos. A la hora de decidir la sobreimpresión de la paciente deberemos tener en cuenta los factores de Riesgo de recidiva local:

- Menor de 35 años.
- Margen libre de enfermedad menor de 1 cm.
- Componente intraductal extenso

Si alguno de estos está presente se considera como paciente de alto riesgo para recurrencia local y se recomienda sobreimpresión con una dosis de 16-20 Gy algunas instituciones consideran esta dosis en caso de presentarse 2 o más de estos factores y cuando está presente solo uno de ellos la dosis se disminuye a 10 Gy.

Dos ensayos europeos aleatorizados han mostrado que la sobredosificación con 10 Gy a 16 Gy, reduce el riesgo de recidiva local de 4,6% a 3,6% a los 3.3 años de seguimiento

mediano y de 7,3% a 4,3 % a los cinco años. (30,31,32)

En pacientes con estadios avanzados el tratamiento estándar es la realización de mastectomía radical modificada más radioterapia al seno y ganglios axilares.

Papel de la radioterapia en el cáncer de mama. (4)

En estadios tempranos la radioterapia debe dirigirse a la totalidad del seno hasta alcanzar una dosis de 45-50 Gy con un fraccionamiento de 1.8-2 Gy, más incremento al lecho tumoral de 10-16 Gy. (4,9)

Las indicaciones para administrar radiación a los ganglios axilares son: pacientes con ganglios axilares positivos (4 o más), 1 solo ganglio afectado mayor de 2.5 cm de diámetro, ruptura capsular, componente extraganglionar extenso, disección ganglionar no realizada u obtención de menos de 10 ganglios durante la misma y afección de cola de la axila.

A partir de 1992 el Journal National Cancer Institute (JNCI) acepta como tratamiento estándar en estadios iniciales la cirugía conservadora de mama más radioterapia al seno dosis de 45-50 Gy con incremento a lecho tumoral de 10-20 Gy, la quimioterapia se agregara en aquellas pacientes que sean consideradas como de alto riesgo para recurrencia a distancia una o mas de la siguientes características: tamaño tumoral mayor de 2 cm, receptores hormonales negativos en pacientes premenopáusicas, grado tumoral 2-3.

El manejo con radioterapia en estadios iniciales en los últimos años a presentado una mejor tolerabilidad gracias al advenimiento de nuevos equipos (aceleradores lineales) y mejores sistemas de planeación (planeación conformal o tridimensional).

Así mismo diversos centros han estudiado el empleo de técnicas de hipofraccionamiento en el manejo de estadios iniciales con cirugía conservadora reportando resultados comparables a los obtenidos con el fraccionamiento convencional.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Conocer si el tratamiento con radioterapia hipofraccionada tiene los mismos resultados en términos de sobrevida y control local comparado contra el fraccionamiento convencional. En pacientes con estadios iniciales de cáncer de mama manejadas con cirugía conservadora. Saber si el aumento en el tamaño de dosis de fracción diaria en el hipofraccionamiento tiene alguna repercusión en términos de aumento de toxicidad y del resultado cosmético en la mama radiada.

ANTECEDENTES (MARCO TEORICO).

Actualmente, el empleo de radioterapia como parte del tratamiento del cáncer de mama representa entre del 25-30% de la carga anual de trabajo en un servicio de Oncología Radioterápica. Esto aunado ala demora en el inicio del tratamiento posterior a cirugía, motiva una gran listas de espera, sumado en ocasiones a una notable escases de recursos. Es conocido que un intervalo entre la cirugía y la radioterapia superior a las 20-26 semanas se asocia a una peor supervivencia global sobre todo cuando no se asocia a tratamiento sistémico, esto ha llevado a numerosos centros, especialmente de Canadá, Reino Unido y otras partes de Europa al desarrollo de esquemas acortados, o acelerados, de radioterapia.

Los resultados obtenidos con estos esquemas, que emplean dosis por fracción superiores a 2 Gy/día, se comparan muy favorablemente con aquellos esquemas de tratamiento de fraccionamiento estándar dosis 2 Gy/fracción/día.

Tipos de fraccionamientos:

Existen 4 modalidades básicas de fraccionamientos .

Fraccionamiento convencional. Se administra dosis diaria única entre 180-200 cGy de lunes a viernes con descanso sábado y domingo.

Hipofraccionamiento. Se administra dosis única con tamaño de fracción mayor a 200 cGy, dado de lunes a viernes con descansos sábado y domingo.

Hiperfraccionamiento. Se administra de dos a 3 dosis al día con un intervalo entre cada una de ellas mínimo de 6 hrs, tamaño de fracción menor a 180 cGy, se administra de lunes a viernes.

Fraccionamiento acelerado. Tamaño de la fracción es igual al fraccionamiento convencional pero se administra diariamente sin descansos.

Puede haber diferentes combinaciones entre estos.

Para poder realizar comparaciones entre los diferentes esquemas, se han utilizado diferentes modelos matemáticos, el más aceptado en la actualidad es el Modelo Lineal Cuadrático (MLC), mediante el cual podemos conocer con mucha precisión la dosis equivalente cuando empleamos un fraccionamiento alterado comparándola con el fraccionamiento convencional, tanto para efectos tumoricidas como para reacciones agudas y tardías.

Sin embargo para que este sea aplicable debe de conocerse el índice α/β del tejido en cuestión, afortunadamente gracias a diferentes estudios realizados en laboratorio se tienen

prácticamente determinados casi la totalidad de estos índices tanto para los diferentes tejidos corporales así como del tejido tumoral de interés. (4,33)

De manera general se acepta que un índice α/β de 10 o mas corresponde a tejidos de respuesta aguda altamente susceptibles al daño por radiaciones ionizantes.

Mientras que por el contrario una índice α/β de 3 o menos corresponde a tejidos de respuesta tardías a radioterapia, ante los cuales son necesarios una dosis mayor o modificaciones en el fraccionamiento para poder alcanzar resultados satisfactorios con radiación.

El índice α/β para tejido mamario se considera cercano a 4, es decir que se trata de un tejido de respuesta intermedia. (34)

En la tabla 2 y 3 se muestran las radioequivalencias del esquema hipofraccionado cuando se compara con un fraccionamiento convencional, así como la dosis equivalente tanto para tejido tumoral como para respuestas agudas y tardías, destacando que si bien se produce un incremento en relación con los tejidos de respuesta tardía este es bajo.

Tabla 2. Equivalencia entre los 2 esquemas empleados en el estudio mediante el MLC

	Esquema 1	Esquema 2
Dosis por fraccion (Gy)	2.66	2
# Total fracciones	17	24
# Fracciones al día	1	1
Días por semana	5	5

Es decir que el fraccionamiento en el cual se emplea dosis por fracción de 2.66 Gy es un equivalente a administrar 24 fracciones de 2 Gy por fracción (48Gy totales).

Tabla 3. Comparación de Dosis radio equivalente (DRE) para ambos esquemas

	DRE (Esquema 1)	DRE (Esquema 2)
Tejido tumoral	65.3	64
Tejido con reacción aguda	65.3	64
Tejido reacción tardía	85.3	80

Para el manejo de cáncer de mama tradicionalmente, se ha utilizado el esquema propuesto por el NSABP y otros grupos cooperativos (RTOG, EORTC) que consiste en administrar 50 Gy en 25 fracciones de 2 Gy por fracción al día cinco días a la semana (Fraccionamiento convencional o estándar). (35)

Sin embargo, en fechas recientes se han estudiado diferentes esquemas de fraccionamiento. Con el objetivo de disminuir el tiempo de tratamiento con resultados estéticos y de control local similares en parte obligados por la excesiva carga de trabajo a la que son sometidos actualmente los grandes centros oncológicos y con esto disminuir elevado gasto tanto para la institución como a los propios pacientes.

Como estudio más importante realizado recientemente, destaca el de Whelan y cols publicado en 2002 en este se aleatorizaron 1234 pacientes con tumores menores de 5 cm y axilas negativas. Se comparaban dos esquemas de tratamiento con radioterapia, 42, 5 Gy en 16 fracciones vs 50 Gy en 25 fracciones. 11% de las pacientes recibieron manejo con quimioterapia por presentar tumor mayor de 2 cm, grado 3 o receptores hormonales negativos.

No se encontraron diferencias entre los 2 grupos en terminos de aparición de toxicidad cutánea aguda o tardia (se excluyeron desde un inicio pacientes con mamas grandes diámetro > 25 cm)

El resultado estético a los 5 años de seguimiento fue considerado como bueno o muy bueno en el 76,8% de las pacientes que recibieron 42,5 y en el 77,4 % de las que fueron tratadas con 50 Gy. (36)

El grupo de Yamada también realizó un estudio publicado 1999 en el que analizo 118 mujeres afectas de cáncer de mama, estadio I/II, administrando 40Gy en 16 fracciones a (2.5Gy por fracción) y comparándolas con un grupo, de similares características, tratadas con 50Gy en 25 fracciones.

Para calcular la dosis biológica equivalente (DBE) en este estudio se usó un α/β de 4. La tasa de control local fue 88% en el grupo analizado, frente al 93% del grupo control. Con tasas de supervivencia similar en ambos grupos, 84 % a los cinco años . (37)

Olivotto y cols encuentran una incidencia de recidiva local del 6% en 186 mujeres con tumores menores de 5 cm y axila negativa tratadas con tumorectomía y radioterapia dosis de 44 Gy en 16 fracciones (2,75 Gy/fracción) y sobreimpresión de 5 Gy si los márgenes eran menores de 2 mm (38). Magee y cols . observan un control local del 87% en 355 mujeres con tumores menores de 5 cm y axila no estudiada tratadas con 40 Gy en 15 fracciones sobre mama y áreas ganglionares (39). Shelley y cols. estudiaron 294 mujeres con cáncer de mama estadios I/II tratadas con 40 Gy en 16 fracciones con o sin tratamiento sistémico concurrente en función de la afectación ganglionar y del estatus hormonal. La incidencia de recidiva local fue del 3,5% a 5 años. El 79% de las pacientes refieren un resultado estético bueno o excelente (40).

Tabla 4 Comparación diferentes esquemas fraccionamiento

Autor	# Pacientes	EC	Dosis RT(#fc) dias totales	Tx sistémico	Recurrencia local (%)	SV global (%)
Olivotto 1996	186	T1-T2 N0	44 Gy en 16 fc (22d) Incremento 5 Gy	No	6	92
Magee 1996	355	T1-T2N0	40Gy (15fc) 19 d	No	13	72
	355		40-42.5Gy (8fc)		24	72
Clark 1996	416	TT>4cm N0	40Gy (16 fc) 22d + Incremento 12.5 Gy	No	11	79
Shelley 1999	294	T1-2 N +/-	40Gy (16fc) 22 d	Si en N+	3.5	88
Yamada 1999	118	T1-3 N +/-	40 Gy (16fc) 22 d	Si en N+	12	84
	118		50 Gy (25fc) 33d		7	84
Whelan 2002	622	T1-2 N0	42.5 Gy (16fc) 22d	Si en T2, N+, RH-	2.8	ND
	612		50 Gy (25fc) 33 d		3.2	

TOXICIDAD DE LOS ESQUEMAS HIPOFRACCIONADOS.

Pese a los resultados observados con el empleo de esquemas de radioterapia hipofraccionados, con tasas de control local y supervivencia prácticamente iguales a los obtenidos con radioterapia estándar en el tratamiento del cáncer de mama en estadios iniciales, el empleo de los mismos continúa siendo debatido. Esto motivado por el hecho de que al aumentar la dosis diaria por fracción, la repercusión puede reflejarse sobre la toxicidad aguda y tardía o sobre el resultado estético a largo plazo.

No obstante, la hipótesis de que a mayor dosis por fracción, peor resultado estético en cuanto a fibrosis y edema, mayor cardiotoxicidad y mayor incidencia de plexopatía braquial esto no se ha confirmado. Los modelos radiobiológicos predicen que la toxicidad sobre tejidos sanos no aumenta cuando se producen incrementos moderados de la dosis por fracción siempre que se reduzca la dosis total administrada, al igual que confirman que los esquemas de tratamiento acelerados pueden ser igual de eficaces si la reducción en la dosis total se acompaña de una disminución en la duración del tratamiento. (41,42)

La aparición de complicaciones graves, principalmente cardíacas, así como la repercusión sobre el resultado estético tras la cirugía son los dos aspectos más discutidos. En primer lugar, el riesgo de complicaciones cardiovasculares durante el seguimiento a largo plazo de mujeres tratadas por cáncer de mama es un aspecto ampliamente estudiado y discutido en los últimos años. La administración de radioterapia tras cirugía, la utilización de esquemas de quimioterapia conteniendo antraciclinas e incluso la menopausia que el tratamiento sistémico (quimioterapia, hormonoterapia) induce en numerosas pacientes son factores que han sido relacionados con aumento en la toxicidad cardíaca.

Rutqvist y cols en un estudio de más de 55.000 mujeres con cáncer de mama incluidas en el Registro Sueco de Tumores mostró un aumento de un 7% de la mortalidad de origen cardíaco en aquellas mujeres con tumores de la mama izquierda comparadas con los de la mama derecha. Sin embargo este estudio es ampliamente criticado debido a que no se especifican los detalles de la cirugía, del manejo con radioterapia ni del tratamiento sistémico empleados, por lo cual sus resultados son altamente cuestionables (43)

Posteriormente Gyenes y cols . determinaron en un trabajo realizado sobre 100 mujeres con cáncer de mama izquierda tratadas con cirugía conservadora, cual era el volumen de corazón incluido en la isodosis del 50% utilizando técnicas de planificación tridimensional con TAC. Encontrando la mediana de volumen cardíaco que recibía 25 Gy o más fue del 5,7%. Aplicando los mismos criterios concluyeron que en el estudio sueco que empleaba técnicas hoy en día obsoletas con campos tangenciales profundos para incluir siempre la cadena ganglionar mamaria interna el volumen cardíaco que estaría incluido en la isodosis del 50% era del 25%. (44)

Dos metaanálisis recientemente publicados (década de los 90) han hecho especial hincapié en la toxicidad cardíaca.

En el primero de ellos, Cuzicky cols analizaron 10 estudios aleatorizados de radioterapia post-mastectomía frente a cirugía sola iniciados todos antes de 1975 con más de 10.000 mujeres. Las técnicas de tratamiento utilizadas comprendían tanto campos directos sobre el lecho quirúrgico y cadenas ganglionares como campos tangenciales profundos con el fin de incluir la cadena mamaria interna en el volumen tratado. Cinco de estos estudios emplearon ortovoltaje con dosis que oscilan entre 18 a 54 Gy en 10-30 fracciones. En sus conclusiones observan que con un seguimiento superior a los 10 años parece existir un incremento en la

mortalidad de origen cardiovascular en aquellas pacientes que recibieron radioterapia. Sin embargo estas diferencias no son significativas, ya que en los 4 estudios más recientes incluidos, en los cuales se emplean técnicas modernas de planificación y tratamiento con unidades de megavoltaje, si demuestran un beneficio claro en la supervivencia a largo plazo en mujeres tratadas con radioterapia post-mastectomía sin incremento de la toxicidad cardiaca. (45)

El segundo metaanálisis, realizado por el EBCTG sobre 47 ensayos aleatorizados, incluyendo a más de 20.000 mujeres que recibieron radioterapia posterior a cirugía por cáncer de mama (mastectomía o conservadora), demostró una disminución de la mortalidad global por cáncer pero, hasta cierto punto, contrarrestada por un aumento en la mortalidad de causa cardiovascular, lo que se traducía en una ausencia de beneficio significativo de la radioterapia adyuvante en el cáncer de mama. También aquí hay un punto a analizar con sumo cuidado ya que un 77% de los estudios incluidos en el análisis incluía en el volumen de irradiación la pared torácica o la mama junto con las áreas ganglionares axilar, supraclavicular y mamaria interna. Tan sólo un 13% de los trabajos (los más modernos) se limitaba al volumen mamario exclusivamente y en estos casos no se asociaba a incremento en toxicidad. (46,47)

Recientemente Van de Steene y cols publicaron un análisis diferente realizado sobre los datos aportados por el EBCTG que identifica tres factores que caracterizan a los estudios que demuestran beneficio de la radioterapia posterior a cirugía:

- 1) Año de inicio del estudio: los ensayos comenzados después de 1980 obtenían resultados significativamente mejores que los iniciados antes de 1970. Esto se explica gracias al empleo de mejores técnicas de irradiación.

2) Número de pacientes incluidos en el estudio: un número superior a 600 pacientes se asociaba con mejores resultados.

3) Dosis por fracción: fraccionamientos se consideran “seguros”, entre 180-250 cGy/día, ya que se asocian con una mejora en la supervivencia sin implicar un aumento de la toxicidad.

Excluyendo del análisis aquellos estudios considerados antiguos (previos a 1970) y pequeños (menos de 400 pacientes), en los 7 estudios restantes que incluyen un total de 7840 pacientes (44,6% del total) se aprecia una mejoría significativa en la supervivencia global de mujeres con cáncer de mama tratadas con radioterapia tras cirugía. (48)

En una reciente revisión de los ensayos aleatorizados publicados entre 1994 y 2001, Rutqvist y cols. analizan 42 trabajos que utilizan técnicas más modernas. La conclusión que se obtiene es que la radioterapia tras cirugía, bien sea mastectomía o cirugía conservadora, disminuye la incidencia de recidiva local, aumenta el intervalo libre de enfermedad y la supervivencia causa-específica, pero que este beneficio no es tan evidente sobre la supervivencia global debido al incremento en la aparición de fenómenos cardiovasculares. Sin embargo, 3 de los 4 estudios que específicamente inciden en este punto de la toxicidad cardiovascular no observan ninguna diferencia entre aquellas mujeres que reciben radioterapia frente a las que reciben cirugía exclusiva, ni entre las pacientes irradiadas en la mama izquierda o derecha. (49)

En conclusión, la gran mayoría de los trabajos incluidos en estos grandes metaanálisis empleaban técnicas de radioterapia hoy en desuso: equipos de ortovoltaje, campos amplios y directos, campos tangenciales profundos o irradiación indiscriminada de todas las áreas ganglionares. Actualmente no existe evidencia científica actualmente para no recomendar esquemas de fraccionamiento alterado

OBJETIVOS.

- 1.- Valorar el resultado cosmético cuando se emplea radioterapia hipofraccionada y compararlo con la técnica de fraccionamiento convencional.
- 2.- Determinar si el empleo de hipofraccionamiento es igualmente efectivo que el fraccionamiento convencional en términos de sobrevida y control local.
- 3.- Conocer las complicaciones asociadas al tratamiento con radioterapia tanto para el esquema de hipofraccionamiento como para el fraccionamiento convencional.

JUSTIFICACIÓN.

Siendo el cáncer de mama un problema de salud frecuente en México y asociado con una elevada mortalidad, y debido a que el tratamiento de esta patología a presentado cambios importantes a través del tiempo, especialmente en los estadios tempranos en los cuales la radioterapia juega un papel vital, demostrando índices de control cuando se emplea junto con el tratamiento quirúrgico conservador muy semejantes a la realización de la mastectomía radical, sin los problemas psicológicos y culturales que acarrea la realización de un procedimiento radical. Tradicionalmente se a empleado radioterapia con un tipo de fraccionamiento convencional en el cual se administran en una primera fase 25 sesiones de radioterapia, 1 vez al día, para un tiempo de tratamiento en caso de no interrupciones del mismo de 5 semanas, sin embargo en nuestra población un porcentaje elevado de pacientes son residentes de sitios distantes al hospital, lo cual genera un problema debido a las largas distancias que tienen que recorrer para poder recibir el tratamiento, lo cual origina interrupciones del tratamiento, prolongación en el tiempo total del mismo, esto se traduce a su vez en disminución del resultado de la radioterapia. En últimas fechas se a postulado

que el empleo de técnicas de radiación con hipofraccionamiento alcanzan resultados equiparables ala radiación convencional, logrando la finalidad de la misma en un tiempo más corto, lo que se traduce en un ahorro de recursos tanto para la institución como para el paciente mismo, esto se logra sin alterar el control tumoral ni modificación en el resultado cosmético el cual juega un papel determinante cuando se habla de procedimientos de conservación de la mama.

Sin embargo no existen en nuestro país estudios que validen esto, lo cual nos lleva a la realización del presente estudio para poder realizar una comparación con lo reportado en la literatura mundial y determinar si este tipo de tratamientos es aplicable a nuestra población.

TIPO DE ESTUDIO.

Estudio prospectivo descriptivo aleatorizado realizado en pacientes con diagnostico de cáncer de mama estadio clínico inicial (I y II) manejadas con cirugía conservadora y radioterapia a mama. Manejadas en el servicio de oncológica del Hospital General de México de Enero del 2002 a Mayo del 2006.

DISEÑO DEL ESTUDIO.

Incluyeron pacientes con diagnóstico de cáncer de mama estadios clínicos iniciales I y II, manejadas con cirugía conservadora, las cuales se dividieron de manera aleatoria en dos brazos.

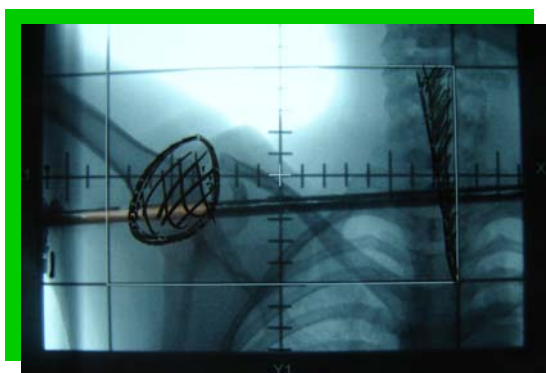
Grupo 1. Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama inicial más cirugía conservadora, para recibir radioterapia por campos tangenciales, dosis hipofraccionada de 45.22 Gy administrada en 17 fracciones (dosis diaria de 2.66 Gy), más incremento a cicatriz quirúrgica de 16 Gy en 8 fracciones para una dosis total de 61.22 Gy. Total de fracciones administradas 25.

Grupo 2. Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama inicial más cirugía conservadora, para recibir radioterapia por campos tangenciales, fraccionamiento convencional, dosis de 50 Gy en 25 fracciones más incremento de 16 Gy en 8 fracciones dosis final de 66 Gy. Total de fracciones administradas 33.

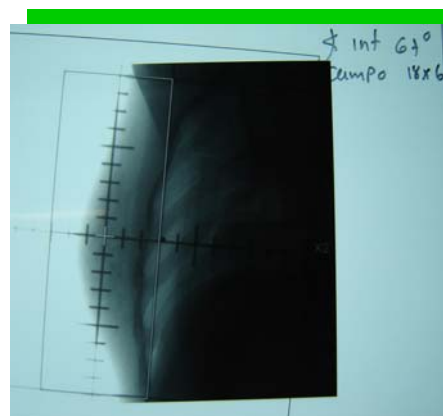
Se analizaron las siguientes variables, Edad, Estadio clínico, cuadrante afectado, tipo de cirugía realizada, estado ganglionar, estado de receptores, resultado de inmunohistoquímica, fecha de cirugía, fecha de inicio de radioterapia, tiempo total de tratamiento con radioterapia, morbilidad, resultado cosméticos, estado actual.

Resultados.

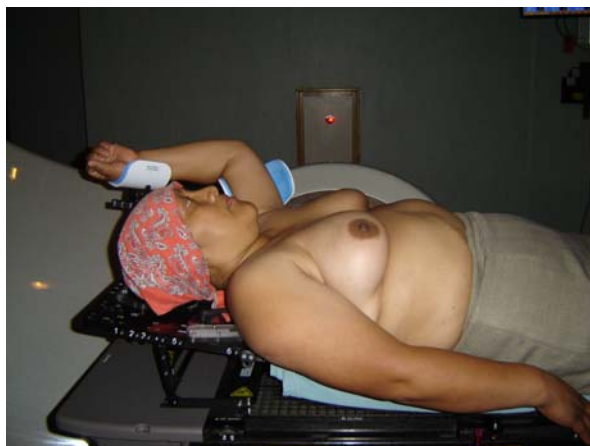
Las pacientes se aleatorizaron para recibir manejo con radioterapia posterior a tratamiento quirúrgico (cirugía conservadora de seno) en 2 grupos uno manejado con hipofraccionamiento y un segundo grupo tratado con fraccionamiento convencional. Todas fueron tratadas en equipos de Cobalto 60 (Co60), se realizó técnica de simulación convencional por medio de placas radiográficas en 2 dimensiones, para recibir tratamiento con par de campos tangenciales a toda la mama afectada y se administro posterior al termino de la primera fase, incremento ya sea con electrones o con Co60 más empleo de molde homogenizador, esto último fue necesario ya que durante un periodo aproximado de 1 año no se contó con equipos de acelerador lineal debido ala remodelación de la unidad. En caso de existir alguna indicación para indicar ciclo mamario completo (el cual incluye un tercer campo de radiación dirigido a la zona supraclavicular) este se administro. Las indicaciones para ciclo mamario completo fueron: 4 o más ganglios linfáticos positivos en reporte histopatológico, disección axilar insuficiente (<10 ganglios resecados) o falta de realización de disección axilar.



Simulación convencional campo axilo supraclavicular



Simulación convencional Campo tangencial



Paciente en tratamiento

Características de las pacientes.

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de cáncer de mama corroborado por estudio histopatológico, en etapas clínicas iniciales, manejadas con cirugía conservadora en cualquiera de sus diferentes modalidades. Fue realizado de enero del 2002 a Mayo del 2006. En total se recolectaron 30 pacientes por grupo, sin embargo fueron eliminadas 4 pacientes (2 de cada grupo) por presentar datos incompletos en el reporte de patología o por seguimiento muy corto, quedando al final 28 pacientes evaluables para cada uno de los brazos.

Edad. Promedio Grupo 1. 48 años (30-64 años)

Grupo 2. 53 años (35-75 años)

Etapa clínica.	Grupo 1	Grupo 2
0	4 pacientes	1 pacientes
I	13 pacientes	14 pacientes
IIa	10 pacientes	9 pacientes
IIb	1 pacientes	4 pacientes

Reporte Histopatológico.

Grupo 1. Carcinoma ductal 25 pacientes. Mucinoso 1, Medular 1 y Mixto 1.

Grupo 2. Carcinoma ductal 16 pacientes, Lobulillar 3, Mixto 1, Mucinoso 5, Papilar 2 y Medular 1.

Mama afectada.

Grupo 1. Izquierda 17 y mama derecha en 11 casos.

Grupo 2. Izquierda 16 y mama derecha 12.

Cuadrante afectado.

Grupo 1. •CSE 14. CSI 6. •CIE 3. •CIE 3 •Areolar 1. •No reportado 1.

Grupo 2. CSE 23 CSI 4.

Grado.

Grupo 1. Sólo se reporto en 14 pacientes y este fue. Alto en 7, medio en 4 y bajo en 3.

Grupo 2. Se reporto en 16 pacientes, siendo alto en 7, medio en 8 y bajo en 1.

Reporte de SBR.

Grupo 1. Reportado en 14 pacientes. Entre 4-5 en 2 pacientes, 6-7 en 9 pacientes y de 8 o + en 3 pacientes.

Grupo 2. Reportado en 13 pacientes. Entre 4-5 en 4 pacientes, 6-7 en 7 pacientes y entre 8 o + en 2 pacientes.

Permeación linfovascular.

Se reporto en 5 pacientes del grupo 1 y en 2 pacientes del grupo 2.

Componente in situ tipo comedo.

Este se presento en 3 pacientes del grupo 1 y en 2 pacientes del grupo 2.

Estado de receptores hormonales.

Grupo 1. Se determinaron en 20/28 pacientes. Positividad para receptores de estrógenos y progesterona en 8 pacientes. Sólo a estrógenos en 6 pacientes, a progesterona 3 y negativos a ambos en 4 pacientes.

Grupo 2. Se realizaron en 19/28 pacientes. Positividad para estrógenos y progesterona en 6 pacientes, solo a estrógenos en 2 casos, a progesterona en 4 pacientes y negativos en 7 pacientes.

Inmunohistoquímica.

CERB-B2 positivo en 5 pacientes del grupo 1 y en 5 pacientes del grupo 2. Cat-D positiva en 8 pacientes grupo 1 y en 9 del grupo 2.

Tipo de cirugía.

Grupo 1. Se realizo cirugía conservadora más disección radical de axila (DRA) en 25 pacientes en 3 pacientes no se practico la misma estas fueron manejadas desde el punto de vista de radioterapia con ciclo mamario completo.

Las diferentes modalidades de manejo conservador fueron:

•Escisión local amplia (ELA) 20 casos. •Lumpectomia 2. •Segmentectomia 1. •Cuadrantectomia 3. •Biopsia guiada 1. •Tumorectomia 1.

Grupo 2. Cirugía conservadora más DRA en 25 pacientes, en 2 no se realizó DRA y en 1 se practicó estudio de ganglio centinela el cual fue negativo y por lo tanto se tomó la decisión de no realizar la misma, de igual manera en estas pacientes se decidió manejarlas con ciclo mamario completo una vez que pasaron a radioterapia.

Las modalidades de tratamiento quirúrgico conservador en este grupo se distribuyeron de la siguiente manera:

Cuadrantectomia + DRA en 6 casos. ELA 20 casos, segmentectomia en 2 casos.

Número de ganglios linfáticos resecados.

Grupo 1 se resecó un promedio de 16.3 (rangos de 5-30)

De los 25 casos en que se practicó la DRA sólo 9 pacientes presentaron ganglios positivos a enfermedad, siendo en 4 casos menos de 4 ganglios afectados y en 5 casos el número fue igual o mayor a 4 ganglios afectados, estas últimas pacientes también recibieron manejo con ciclo mamario completo.

Grupo 2 el promedio de resección fue de 14.5 (rangos 3-24)

De los 25 casos en que se llevó a cabo la DRA sólo en 6 pacientes se obtuvieron ganglios positivos, de estas en 4 pacientes eran menos de 4 ganglios y en 2 mayor de 4 ganglios afectados por lo tanto estas recibieron ciclo mamario completo.

Manejo con Radioterapia.

Las 28 pacientes de ambos grupos se manejaron en equipos de Cobalto 60(Phoenix o Elithe) previa simulación convencional mediante placas radiográficas en 2 dimensiones, se administro ciclo mamario completo en los casos ya descritos.

En relación con el incremento este lo recibieron 26/28 pacientes del grupo 1 y 25/28 pacientes en el grupo 2.

Para el grupo 1 en 9 casos se empleo bolus de cera/parafina y equipos de Cobalto 60 sin que se encontrara repercusión alguna en el resultado estético final.

Para el grupo 2 esta misma técnica se empleo en 8 pacientes, sólo en 1 el resultado fue considerado regular.

En el resto de las pacientes el incremento se administro mediante el empleo de electrones con energías entre 6-10 MeV.

Intervalo de tiempo entre cirugía y radioterapia.

Grupo 1. Promedio 11.8 semanas (rangos 4-25 semanas)

Grupo 2. Promedio 13 semanas (rangos 5-30 semanas).

Tiempo total de tratamiento.

Grupo 1. Promedio duración del tratamiento fue de 6.9 semanas (rangos de 4-12 semanas).

Grupo 2. Completo tratamiento en promedio en 11.2 semanas (rangos 6-16 semanas).

Manejo con Quimioterapia.

Grupo 1.

10 pacientes recibieron manejo con quimioterapia (4-6 ciclos de FAC) encontrándose presentándose en estas pacientes, 5 casos de radioepitelitis grado I y 4 de radioepitelitis grado II.

Grupo 2.

- 10 pacientes recibieron QT (4-6 ciclos de FAC).
- 6 casos por presencia de 4 ó más Ganglios Linfáticos (+).
- En 4 pacientes mas por otros factores de mal pronostico (PLV, Componente in situ c/ comedo, SBR elevado, alto grado). De estas se encontraron
- 1 paciente con Radioepitelitis grado III, • 3 pacientes con Radioepitelitis Grado II y 3 casos de radioepitelitis grado I.
-

Morbilidad.

Para la valoración de las reacciones tempranas se utilizo la escala Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for Research and Treatment of Cancer Criteria.

Grupo 1. radioepitelitis grado III en 3 pacientes, grado II en 8 pacientes, grado I en 8 casos y ninguna en 7 pacientes.

Grupo 2. Radioepitelitis grado III en 3 pacientes, grado II en 4 casos, grado I en 15 pacientes y ninguna en 7 pacientes.

No se reporto hasta el cierre del estudio otro tipo de toxicidad (cardiovascular y/o pulmonar) en ninguno de los 2 grupos.

Resultado cosmético.

La determinación del resultado cosmético se realizó por medio de la aplicación de un cuestionario a la paciente para determinar el grado de satisfacción con respecto a la mama irradiada al término del tratamiento comparando esta respuesta con el punto de vista del médico explorador, de acuerdo a esto el resultado se calificó como muy bueno, bueno o regular.

En base a esto se obtuvieron los siguientes resultados.

Grupo 1. Muy bueno en 15 pacientes, bueno en 13 pacientes

Grupo 2. Muy bueno en 15 casos. Bueno en 10 y regular en 3 casos.

•Sobrevida.

Grupo I Seguimiento promedio de 16 meses (rangos de 4-32 meses).

Las 28 pacientes se encontraban vivas sin datos de actividad tumoral al momento de corte del estudio.

1 paciente de 43 años presentó recurrencia a nivel de pelvis ósea a 15 meses de finalizar radioterapia, inicialmente se catalogó como EC IIA, con factores de mal pronóstico (Permeación Linfática Vascular y Componente in situ tipo comedo).

Grupo 2. Promedio de seguimiento de 15 meses (rangos de 4-28 meses)

•26 pacientes se encontraban vivas sin actividad tumoral al momento del corte del estudio.

•1 paciente perdida sin AT a los 6 meses de seguimiento.

De las 28 pacientes de este grupo en 16 casos el seguimiento al cierre del estudio era mayor de 1 año (Promedio de 20 meses) el resto presentaban un seguimiento corto de menos de 1 año.

DISCUSIÓN.

La aleatorización de las pacientes fue adecuada distribuyéndose en grupos con características semejantes excepto para la edad, la cual fue ligeramente mayor en el grupo de hipofraccionamiento.

Como ya se ha explicado el resultado cosmético en una paciente que es sometida a tratamiento conservador es considerado esencial para lo cual se requiere que con la modificación del fraccionamiento convencional no se altera la estética de la mama, en el presente estudio los resultados obtenidos en relación con la cosmesis nos dejan ver que el tratamiento de radiación con hipofraccionamiento no modifica el resultado cosmético final sobre la mama irradiada cuando se compara con el tipo de fraccionamiento convencional.

En términos de toxicidad aguda de igual manera no encontramos ningún aumento en la incidencia de radioepitelitis en el grupo de hipofraccionamiento, lo cual es uno de los argumentos en contra para el empleo de este tipo de tratamiento. El grado de radioepitelitis más frecuente para ambos grupos fue la I, la cual al cabo de 3 semanas de finalizado el tratamiento con radioterapia presentaba resolución completa en la mayoría de los casos. Si bien hubo 3 casos de radioepitelitis grado III en el grupo de hipofraccionamiento, en el grupo control se presentó un igual número y en ninguno de ellos el resultado estético final fue considerado malo.

Otro punto que se a planteado en el manejo de estas pacientes es el relacionado al empleo de quimioterapia la cual algunas series reportan que podría haber modificación tanto de la cosmesis como una mayor incidencia de complicaciones, no solo las relacionadas a la incidencia de radioepitelitis sino a complicaciones más severas como lo serian la toxicidad cardiopulmonar, sin embargo en las pacientes que por algún motivo tuvieron que recibir manejo con quimioterapia en nuestro estudio no se encontró mayor incidencia de complicaciones en piel y hasta el cierre del estudio no se reportaba alguna otra complicación aguda o crónica. Se espera poder determinar durante el seguimiento a futuro si en realidad el esquema de hipofraccionamiento puede relacionarse con una mayor incidencia de complicaciones crónicas, al momento destacamos la no aparición de ningún otro tipo de complicaciones aun cuando todas nuestras pacientes fueron manejadas con equipos de cobalto 60.

En relación con el tiempo total de tratamiento este fue en promedio 4.3 semanas menor para el grupo de hipofraccionamiento. Este es uno de los puntos de mayor relevancia para el presente estudio ya que esto significa una disminución muy importante en cuestión de gastos tanto para el hospital como para los propios pacientes, ya que el tratamiento se completa en un menor número de sesiones, con menor traslado hacia el centro hospitalario, es necesario recordar que este tipo de tratamientos se administra de manera ambulatoria, y que como mencionamos al principio un número no despreciable de pacientes al menos en nuestro servicio es proveniente de sitios lejanos al hospital.

Aunado a esto se genera un menor número de perdida de días en el tratamiento, con mejor apego al mismo, lo cual finalmente repercutirá en un mejor control y sobrevida global.

En términos de control local que es en donde la radioterapia presenta el mayor impacto podemos decir que el resultado es satisfactorio 100% para ambos grupos ya que sólo una

paciente presento actividad posterior a 1 año de tratamiento correspondiente al grupo de hipofraccionamiento y esta fue a distancia (Metastasis óseas).

En relación con esta paciente es conveniente destacar que esta se catalogo desde un inicio como paciente de alto riesgo, por diferentes motivos el manejo sistémico con quimioterapia se retraso casi 6 meses posterior a la cirugía, la recurrencia como ya mencionamos la presento a nivel de pelvis óseo, sitio que fue manejado con radioterapia, al momento de cierre del estudio se encontraba viva sin evidencia alguna de enfermedad a nivel de la mama irradiada.

La sobrevida debido a que el seguimiento al cierre del presente estudio aun es corto y considerando que en etapas clínicas I y II se espera una sobrevida promedio a 5 años entre un 70-90 % de los casos al momento no podemos evaluar este punto, por lo cual el estudio seguirá abierto para poder realizar las conclusiones finales al cabo de un seguimiento de 3 y 5 años.

En conclusión el presente estudio demuestra al esquema hipofraccionado posterior a cirugía conservadora como una terapia segura sin afección en el resultado estético final de la mama irradiada, no asociado a incremento de complicaciones y con un mejor apego por parte de las pacientes al mismo, por lo cual debe de considerarse con la finalidad de lograr disminuir tanto la carga de trabajo de los centro de oncología radioterapica, como los costos generados tanto en el mismo centro hospitalario como en los pacientes.

Actualmente se encuentra abierto un tercer grupo en el cual se esta empleado radioterapia hipofraccionada con el mismo esquema empleado en este estudio, con planeación conformal (tridimensional) guiada por tomografía, con lo cual esperamos disminuir aun mas la incidencia de complicaciones y lograr mejores resultados cosméticos.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- 2.-Boring c, squires t, tong t.: Cancer around the world, 1986-1988. Cancer statistics. Cancer J Clin 1992;42:19-38.
- 2.- Olga lópez-ríos MC, Eduardo César Lazcano-Ponce, MC, Víctor Tovar-Guzmán MC, La epidemia de cáncer de mama en México. ¿consecuencia de la transición demográfica? Salud Publica Mex 1997;39:259-265.
- 3.- Registro Histopatológico de Neoplasias 2001.
- 4.- Carlos A. Perez. Principles and Practice of Radiation Oncology. 4 Edición.2004. Lippincott Williams and Wilkins. Capitulo 49. pp 1331-1501.
- 5.- Haagensen CD. Diseases of the breast, 3a Edición, Editorial Philadelphia; WB Saunders, 1986.
- 6.- Daly M, National Comprehensive Cancer Network, Genetic/familial high-risk assessment: Breast and Ovarian. Clinical Practice Guidelines in Oncology V. 1, 2005.
- 7.- King MC, Marks JH, New York Breast Cancer Study: Breast and ovarian cancer risk due to inherited mutations in BRCA and BRCA2. Science 302: 643-646, 2003.
- 8.- Van Hoften C, Burger H, Long-term oral contraceptive use increase breast cancer risk in women over 55 years age: the DOM cohort. Int J Cancer 2000; 87: 591-594.
- 9.- Richard Pazdur MD. Cancer Management: A multidisciplinary Approach. 9a edición 2005-2006. Capítulos 8-10 pp175-219.
- 10.- Fitzgibbons PL, Page DL. Prognosis factor in breast cancer, College of American Pathologists consensus statement 1999. Arch Patol Lab Med 2000; 124; 966-978.

- 11 Koscielny, S., Tubiana, M., Le, M.G. et al: "Breast cancer: relationship between the size of the primary tumor and the probability of metastatic dissemination. Br J Cancer. 1984; 49: 709-715.
- 12.- Gamel JW. The impact of stage and histology on the long-term clinical course of 163,808 patients with breast carcinoma. Cancer 1996, 77: 459-464.
- 13.- Kolb TM, Linch J. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination and breast US and evaluation of the factor that influence them: An analysis of 27,825 patient evaluations. Radiology 225: 165-175, 2002.
- 14.- Jackson VP. Screening mammography: Controversies and headlines. Radiology 225; 323-326, 2002.
- 15.- Greene FL, Page DL. AJCC cancer staging manual, 6ed, New York; Springer-Verlag, 2002.
- 16.- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Effects of Radiotherapy and Surgery in early breast cancer". N Engl J Med. 1995. 333 (22): 1444-1455.
- 17.- De Vita VT, Hellman S and Rosenberg S. Cancer Principles & Practice of Oncology. Lippincott Williams & Wilkins. 6ta. Edición, 2001.
- 18.- Bradley S., Weaver, DW, Bovwman, DL: "Alternatives in the surgical management of in situ breast cancer. A meta-analysis of outcome". Am Surgeon. 1990; 56: 428-432.
- 19.- Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al: Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: finding from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. J Clin Oncol 1998: 16:441.

- 20.- Julien J.P., Bijker N., Fentiman I.S., et al, Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomized phase III Trial 10853. EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. Lancet 2000 Feb 12; 355 (9203): 528-33.
- 21.- Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al.: Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Engl J Med 347 (16): 1233-41, 2002
- 22.- Blichert-Toft M, Rose C, Andersen JA, et al.: Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. Danish Breast Cancer Cooperative Group. J Natl Cancer Inst Monogr (11): 19-25, 1992
- 23.-Van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS, et al.: Randomized clinical trial to assess the value of breast-conserving therapy in stage I and II breast cancer, EORTC 10801 trial. J Nat Cancer Inst Monogr (11): 15-8, 1992.
- 24.- Sarrazin D, Lê MG, Arriagada R, et al.: Ten-year results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer. Radiother Oncol 14 (3): 177-84, 1989.
- 25.-Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH, et al.: Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. N Engl J Med 332 (14): 907-11, 1995.
- 26.-Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al.: Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. N Engl J Med 347 (16): 1227-32, 2002

- 27.-Veronesi U, Salvadori B, Luini A, et al.: Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomised trials on 1,973 patients. Eur J Cancer 31A (10): 1574-9, 1995.
- 28.- van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, et al.: Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. J Natl Cancer Inst 92 (14): 1143-50, 2000.
- 29.-Emmer O. Hanrahan, Vicente Valero et al: Prognosis and Management of Patients with Node-Negative Invasive Breast Carcinoma That is 1 cm or smaller in size (stage 1 ; T1a,b N0, M0): A review of the Literature. J Clin Oncol 24(13): 2113-22, 2006.)
- 30.- Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, et al.: Role of a 10Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer : results of a randomized clinical trial in Lyon, France . J Clinical Oncol 15 (3): 963-8, 1997).
- 31.-Philip M.P. Poortmans et al.: Quality assurance in the EORTC phase III randomised “boost vs. no boost” trial for breast conserving therapy : Comparasion of the results of two individual case rewievs performed early and late during the accrural period. Radiotherapy and oncology 76 (2005) 278-284.
- 32.- Rivadeneira DE, Simmons RM, Christos PJ et al.: Predective factors associated with axillary limph node metastases in T1a and T1b breast carcinomas: analysis in more than 900 patients. J Am Coll Surg 191(1): 1-6; discussion 6-8, 2000.
- 33.- Eric J. Hall. Radiobiology for the radiologist. Editorial Lippincott Williams y Wilkins 6a edición 2006. Capitulo 22. 378-397.
- 34.- Cohen L. Radiotherapy in breast cancer: The dose time relationship-Theoretical considerations. Br J Radiol 1952; 25: 636-642.

- 35.- Liljegren G, Holmberg L, Bergh J, Lindgren A, Tabár L, Nordgren H, et al. 10-year results after sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage 1 breast cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2326-33.
- 36.- Whelan T, MacKenzie R, Julian J, et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1143–1150.
- 37.- Yamada Y, Ackerman I, Franssen E, MacKenzie RG, Thomas G. Does the dose fractionation schedule influence local control of adjuvant radiotherapy for early stage breast cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44(1):99-104.
- 38.- Olivotto IA, Weir LM, Kim-Sing C, Bajdik CD, Trevisan CH, Doll CM, et al. Late cosmetic results of short fractionation for breast conservation. *Radiother Oncol* 1996;41(1):7-13.
- 39.- Magee B, Swindell R, Harris M, Banerjee SS. Prognostic factors for breast recurrence after conservative breast surgery and radiotherapy: results from a randomized trial. *Radiother Oncol* 1996;39(3):223-7.
- 40.- Shelley W, Brundage M, Ginsburg D, Hayter C, Jackson L, Lofters W, et al. Cosmetic outcome with a shorter fractionation schedule for post-lumpectomy breast cancer patients. *Clin Invest Med* 1999;22(Suppl 4):S40.
- 41.- Fowler JF. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br J Radiol.* 1989 Aug;62(740):679-94.
- 42.- Thames HD, Bentzen SM, Turesson I, et al. Time-dose factors in radiotherapy: a review of the human data. *Radiother Oncol.* 1990 Nov;19(3):219-35.
- 43.- Rutqvist LE, Johansson H. Mortality by laterality of the primary tumor among 55,000 breast cancer patients from the Swedish Cancer Registry. *Br J Cancer* 1990;61:966-68.

- 44.- Gyenes G, Gagliard G, Lax I et al. Evaluation of irradiated heart volumes in stage I breast cancer patients treated with postoperative adjuvant radiotherapy. *J Clin Oncol* 1997;15:1348-53.
- 45.- Cuzick J, Stewart H, Peto R et al. Overview of randomised trials of postoperative adjuvant radiotherapy in breast cancer. *Cancer Treat Rep* 1987;71:15-29
- 46.- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer: an overview of the randomised trials. *N Eng J Med* 1995;333:1444-55.
- 47.- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000;355:1757-70.
- 48.- Van de Steene J, Soete G, Storme G. Adjuvant radiotherapy for breast cancer significantly improves overall survival: the missing link. *Radiother Oncol* 2000;55:263-277.
- 49.- Rutqvist LE, Rose C, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in breast cancer. *Acta Oncol* 2003;42:532-45.

Imágenes clínicas del resultado estético. Esquema de hipofraccionamiento



Mama izquierda a 6 meses de finalizada radioterapia con hipofraccionamiento cosmésis excelente.



Radioepitelitis grado III en paciente manejada con hipofraccionamiento, a los 6 meses esta resolvió por completo el resultado final fue bueno



Cosmesis a 1 año de finalizado hipofraccionamiento



Resultado cosmético considerado por la paciente como bueno a 7 meses



Radioepitelitis grado I durante tratamiento



Cosmesis Muy buena a 8 meses de termino tratamiento