
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
DELEGACION SUR
HOSPITAL DE ONCOLOGIA
SERVICIO DE RADIOTERAPIA



FRECUENCIA DE FRACCIONAMIENTOS ALTERADOS EN PACIENTES CON
CANCER DE MAMA, EXPERIENCIA DEL SERVICIO DE RADIOTERAPIA DE
CMN SIGLO XXI

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN
RADIO ONCOLOGÍA

PRESENTA

DRA. MONTSERRAT GONZÁLEZ SÁNCHEZ

Médico Residente de Radioterapia Del Hospital De Oncología Centro Médico
Nacional Siglo XXI

Matricula: 98376815

Número de Cuenta UNAM: 514223122

Tel: 01 (55) 56276900 extensión. 22624

Correo electrónico: montse_glez@hotmail.com

ASESOR PRINCIPAL DE TESIS:

DRA. LORENA LIO MONDRAGON

Médico Adscrito del servicio de Radioterapia en Hospital de Oncología del
Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Tel: 01 (55) 56276900 extensión. 22624

Correo electrónico: lorenaliom@hotmail.com

DRA. MARÍA FÁTIMA CHILACA ROSAS

Médico Adscrito del servicio de Radioterapia en
Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Tel: 01 (55) 56276900 extensión. 22624

Correo electrónico: fatychro@hotmail.com



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.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

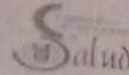
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PREVENCIÓN EN MEDICINA



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud 3602 con número de registro 17 CI.09.015.057 ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 022 2017082
HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

FECHA Martes, 06 de marzo de 2018.

DR. LORENA LIG MONDRAGON
P R E S E N T E

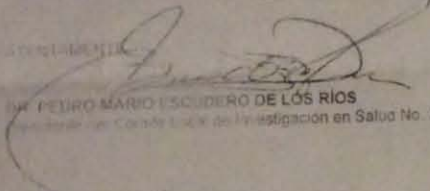
Tengo el agrado de notificarle que el protocolo de investigación con título:

FRECUENCIA DE FRACCIONAMIENTOS ALTERADOS EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA ETAPA TEMPRANA, EXPERIENCIA DEL SERVICIO DE RADIOTERAPIA DE CMN SIGLO XXI.

que somo a consideración para evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética e investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O** con el número de registro institucional:

No. de Registro
R-2018-3602-005

A TESTAMENTO


DR. PEDRO MARIO ESCUDERO DE LOS RÍOS
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3602

IMSS

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ONCOLOGIA
SERVICIO DE RADIO ONCOLOGIA**

AUTOR RESPONSABLE:

DRA. LORENA LIO MONDRAGON

MEDICO NO FAMILIAR ESPECIALISTA EN RADIONCOLOGIA, DEL HOSPITAL DE ONCOLOGIA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.

CORREO: lorenaliom@hotmail.com

Tel: 01 (55) 56276900 extensión. 22624

CO-AUTOR

DRA. FATIMA CHILACA ROSAS

MEDICO NO FAMILIAR ESPECIALISTA EN RADIONCOLOGIA PEDIATRICA, DEL HOSPITAL DE ONCOLOGIA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.

CORREO: fatychro@hotmail.com

Tel: 01 (55) 56276900 extensión. 22624

ALUMNO:

MONTSERRAT GONZÁLEZ SÁNCHEZ

RESIDENTE DE RADIONCOLOGIA DEL HOSPITAL DE ONCOLOGIA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

CORREO: montse_glez@hotmail.com

Tel: 01 (55) 56276900 extensión. 22624

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SUBDIRECCION GENERAL MÉDICA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
PROGRAMAS DE POSGRADO**

TITULO

FRECUENCIA DE FRACCIONAMIENTOS ALTERADOS EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA, EXPERIENCIA DEL SERVICIO DE RADIOTERAPIA DE CMN SIGLO XXI.

Que presenta como tema de tesis para obtener la Especialidad de Radio-Oncología.

TESISTA: _____

DRA. MONTSERRAT GONZALEZ SANCHEZ

Médico residente de Radio Oncología. Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Correo electrónico: montse_glez@hotmail.com

Tel: 01 (55) 56276900 extensión. 22624

ASESOR CLÍNICO: _____

DRA. LORENA LIO MONDRAGON

Médico Adscrito al Servicio de Radioterapia en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Correo electrónico: lorenaliom@hotmail.com

Tel: 01 (55) 56276900 extensión. 22624

ASESOR METODOLOGÍCO: _____

DRA. MARIA FATIMA CHILACA ROSAS

Médico Adscrito al Servicio de Radioterapia Pediátrica en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Correo electrónico: fatychro@hotmail.com

Tel: 01 (55) 56276900 extensión. 22624

AREA DE ENSEÑANZA: _____

DR. ODILON FELIX QUIJANO CASTRO

Director de Educación e Investigación en Salud del Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Correo electrónico: felix.quijano@imss.gob.mx

Teléfono: 5511969400

AGRADECIMIENTOS

A Dios por la maravillosa vida que me dio.

A mi mamá Luz y mi papá Eduardo por todo el apoyo incondicional que me brindan día a día, este logro es gracias a ellos. Los amo eternamente.

A mi asesora de tesis Dra. Lorena Lío por estar juntas en esta tesis e ir de la mano conmigo desde el inicio y al final de este logro académico.

Agradecimiento especial a

Dra. María Fátima Chilaca por su tiempo, dedicación y asesoría a este trabajo académico.

Dra. Patricia Padilla y su esposo Dr. Abel Bernechea

Dr. Juan Ramón Ayala

Gracias por su apoyo y por creer en mí.

ÍNDICE

PÁGINA

1. TITULO.....	7
2. MARCO TEORICO.....	8
3. JUSTIFICACION.....	14
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
5. HIPOTESIS.....	15
6. OBJETIVOS	
▪ OBJETIVO GENERAL.....	15
▪ OBJETIVO ESPECIFICO.....	15
7. MATERIAL Y METODOS	
▪ DISEÑO DE INVESTIGACION	
▪ UNIVERSO.....	16
▪ POBLACION, CRITERIOS DE INCLUSION Y CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	17
▪ VARIABLES.....	18
8. RESULTADOS.....	21
9. CONCLUSION.....	27
10. DISCUSION.....	27
11. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.....	29
12. ANALISIS ESTADÍSTICO.....	29
13. ANEXOS	
CRONOGRAMA ACTIVIDADES.....	30
HOJA DE RECOLECCION D DATOS.....	31
14. REFERENCIA BIBLIOGRAFICA.....	32

TITULO

Frecuencia de Fraccionamientos Alterados en Pacientes con Cáncer de Mama,
Experiencia del Servicio de Radioterapia de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

MARCO TEORICO

El cáncer de mama, es el cáncer más frecuente en las mujeres, es un problema de salud mundial, las estadísticas sugieren que tanto la incidencia mundial de cáncer de mama como la mortalidad relacionada están en aumento [1]. Según las estadísticas de 2012 GLOBOCAN, casi 1,7 millones de mujeres fueron diagnosticadas con cáncer de mama con 522.000 muertes relacionadas con un aumento de la incidencia de cáncer de mama y la mortalidad relacionada en casi 18% a partir de 2008 con una mediana de muerte de 62 años [2].

Según la Sociedad Americana del Cáncer en Estados Unidos una de cada ocho mujeres desarrollará cáncer de mama. Se ha predicho que la incidencia mundial de cáncer de mama alcanzará aproximadamente 3,2 millones de nuevos casos al año para 2050 [3].

En México de 2007 a 2014, la incidencia de cáncer de mama (número de casos nuevos por cada 100 mil personas), se ha presentado con tendencia a la alza, siendo el año 2014 en el que se presenta la incidencia más alta, con 28.75 casos nuevos por cada 100 mil mujeres de 20 años y más. Es la principal causa de morbilidad hospitalaria en la población de 20 años y más (18.7 por ciento) para 2013 [4]. Por lo tanto representa la mayor parte de los gastos nacionales en atención oncológica, que se calcula que alcanzarán los 158.000 millones de dólares para el año 2020 [5].

La enfermedad localmente avanzada es un subconjunto del cáncer de mama caracterizado por la presencia tumor en ausencia de metástasis a distancia [6].

National Comprehensive Cancer Network de los Estados Unidos define enfermedad localmente avanzada de cáncer de mama como estadio III de AJCC

La definición incluye cualquiera de los siguientes criterios en ausencia de metástasis a distancia:

- Tumores de más de 5 cm de tamaño con linfadenopatía regional (N1-3)

- Tumores de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica o a la piel, o ambos (incluyendo ulceración o nodulos satélite), independientemente de la linfadenopatía regional
- Presencia de linfadenopatía regional (ganglios linfáticos axilares clínicamente fijos, o cualquiera de las linfadenopatías infraclavicular, supraclavicular o mamaria interna) independientemente de la etapa del tumor [7]

La necesidad de identificar una etapa clínica localmente avanzado como un grupo separado, se planteó en vista a la alta tasa de falla locorregional y sistémica (En ausencia de metástasis a distancia en la presentación).

MANEJO MULTIMODAL EN CÁNCER DE MAMA

Se reconoció que el tratamiento multimodal (cirugía, quimioterapia y radioterapia) puede mejorar la supervivencia y el periodo libre de enfermedad [8].

De acuerdo con los registros en la vigilancia epidemiológica y resultados finales (SEER) base de datos entre los años 1992-1999 en los Estados Unidos, la incidencia de cáncer de mama localmente avanzado se encontró el 4,6% de todos los cánceres de mama [9].

Uno de los tratamientos radicales en la enfermedad localmente avanzada es el manejo quirúrgico, tal como la mastectomía, el cirujano retira toda la mama que contiene tumor. Hay dos tipos principales de mastectomía.

- Mastectomía total (simple). El cirujano quita todo el seno. A veces, el cirujano también saca uno o más ganglios linfáticos bajo el brazo.
- Mastectomía radical modificada. El cirujano retira todo el seno, muchos de los ganglios linfáticos bajo el brazo y el revestimiento de los músculos del tórax.

En los pacientes con cáncer de mama sometidos a mastectomía, la radioterapia de la pared torácica mejora el control locorregional y la supervivencia global y ha sido una fuente importante de datos radiobiológicos clínicos [10].

PRINCIPIOS DE RADIOTERAPIA

A nivel mundial, el tratamiento convencional de radioterapia se ha establecido en dosis por fracción de 1.8-2 Gy, en la actualidad el tratamiento convencional ha sido usado en la mayoría de tratamientos radicales de diferentes neoplasias de Adultos. Existen modificaciones a los tratamientos de radioterapia con el objetivo de escalar dosis, mejorar control tumoral y tolerancia del tratamiento; las modificaciones al tratamiento convencional, también llamado tratamientos de fraccionamientos alterados, definidos como radioterapia con dosis fracción menor a 1.8Gy o mayor de 2 Gy, con aplicaciones más de una dosis por día o menos de una dosis por día. Las características propias del tratamiento hipofraccionado son dosis fracción mayor de 2Gy con el objetivo de control tumoral, menor toxicidad aguda al área implícita y un período o protracción reducida [11].

RADIOTERAPIA ADYUVANTE EN CÁNCER DE MAMA

El fraccionamiento de radioterapia estándar internacional es de 50 Gy en 25 fracciones de 2.0 Gy por día durante 5 semanas, varios estudios aleatorizados han sugerido que los regímenes de hipofraccionamientos ha proporcionan una alternativa viable a este enfoque estándar en el cáncer de mama temprano [12].

La dosis efectiva de radiación se ajusta para equilibrar el riesgo de recurrencia local contra el riesgo de efectos adversos en los tejidos sanos.

Los tejidos normales y malignos varían en sus respuestas al tamaño de la fracción de radioterapia, denominada sensibilidad al fraccionamiento como ya se ha mencionado en el apartado de los fundamentos de radioterapia. En estudios de respuestas a exposición de radiación con diferentes dosis y energía, se describió un modelo en el que la sensibilidad (medida por el grado de daño tisular para los tejidos normales y los tumores recurrentes del tumor para los tumores malignos) que el tamaño de la fracción está representada por la relación de dos constantes α y β expresadas en Gy, las cuales la primera representa la respuesta aguda y el

componente cuadrático la respuesta tardía [13]. Cuanto menor es la relación de α a β (expresada en Gy), mayor es el efecto sobre los tejidos normales y malignos de los cambios en el tamaño de la fracción [14]. Previo a lo ya mencionado, en estudios se ha establecido que tejidos sanos del seno y de la caja torácica son sensibles al tamaño de la fracción, con valores de α / β de 5 Gy o menos y neoplasias tumorales del seno es $\alpha/\beta=4$.

PRINCIPALES FRACCIONAMIENTOS ALTERADOS EN CANCER DE MAMA

La radioterapia hipofraccionada comprende menos fracciones de dosis más altas generalmente administradas durante 3 semanas, es una alternativa de tratamiento de corta duración a la irradiación convencional que comprende 5 a 7 semanas de fracciones diarias de radiación [15].

Los modelos radiobiológicos sugieren que una dosis diaria mayor (hipofraccionamiento) administrado en un tiempo más corto podría ser igual de eficaz.

En 2010, Ontario Clinical Oncology Group publicó los hallazgos actualizados de un ensayo aleatorio con un seguimiento mediano de 12 años mostrando que un tratamiento hipofraccionado de 3 semanas obtuvo resultados similares de control local y cosméticos comparado con tratamiento con radioterapia convencional [16,17].

En 2011, las guías de práctica de la Sociedad Americana de Radio Oncología aprobaron tratamiento hipofraccionado como "Mismo efecto en control tumoral y comparable en efectos adversos secundarios a largo plazos" comparado con tratamiento convencional [18].

Se han publicado resultados de tres estudios recientes que comparan el fraccionamiento convencional con hipofraccionamiento. En el estudio de Timothy Whelan y Cols, se hizo una comparación entre dos fraccionamientos, tres

semanas de tratamiento, dosis 42.5 Gy / 16 fracciones versus cinco semanas dosis 50 Gy / 25 fracciones, con un seguimiento de 10 años.

Los autores concluyeron que el tratamiento con radioterapia hipofraccionada no es inferior al tratamiento con radioterapia convencional [19].

Los resultados de los estudios START A y B, en los que se ha comparado hipofraccionamiento con radioterapia convencional, coinciden con la hipótesis de que el hipofraccionamiento es eficaz como el fraccionamiento convencional, los efectos tardíos sobre los tejidos sanos; las células de cáncer de mama, así como las células de tejido normal muestran una respuesta similar en ambas dosis. El estudio START mostró una fuerte evidencia a favor del hipofraccionamiento, con menos efectos adversos sobre los tejidos circundante [20].

Adel Courdi y cols. mostró que un régimen de radioterapia de hipofraccionamiento; cinco fracciones de 6,5 Gy, una vez a la semana, en un total de 32,5 Gy seguido de una dosis adicional de 6,5 Gy al tumor, en tres fracciones, dio como resultado una toxicidad aceptable, más allá de un control local adecuado. Este régimen puede ser propuesto a pacientes para los cuales los tratamientos diarios serían difíciles debido a la edad avanzada o comorbilidades [21].

Baillet et al realizaron un estudio comparativo entre dos regímenes de fraccionamiento, 45 Gy en 25 fracciones durante 33 días y 23 Gy en cuatro fracciones durante 17 días. Se concluye que no había diferencias significativas entre ambos esquemas de fraccionamiento en lo que se refiere a las tasas de complicaciones y efectos secundarios [22].

Sin embargo, debido a una carga de trabajo, el tratamiento con radioterapia hipofraccionada, con la misma equivalente radiobiológica podría ser la solución para la reducción tanto del número de fracciones como de la duración total del tratamiento, aumentando la comodidad y un mejor cumplimiento del paciente, reduce la carga del tratamiento y reduce los costos de atención médica, al mismo

tiempo que ofrece un control del cáncer y una cosmesis similar al tratamiento con radioterapia convencional [23, 24, 25].

TOXICIDAD RELACIONADA A RADIOTERAPIA EN CÁNCER DE MAMA

Al igual que se ha mostrado que el tratamiento con radioterapia tiene diversos beneficios, también se presentan toxicidades agudas o tardías estas dependiendo del tiempo de presentación, dentro de las toxicidades agudas más frecuentes en aparecer son cutáneas, denominado radiodermatitis, es una de las principales toxicidades inducidas por radiación e involucra a la mayoría de los pacientes, la radiodermatitis suele ser leve a moderada, alrededor del 10 al 20% puede ser severa, radioterapia interfiere con los mecanismos homeostáticos que rigen la proliferación y la maduración de los queratinocitos basales epidérmicos y de las células matriciales del folículo, sino que también actúa sobre los fibroblastos y los vasos dérmicos, induce la formación de radicales libres que dañan al ADN y otras moléculas intracelulares como proteínas, lípidos y glúcidos. Asociado a lesiones tisulares directas e indirectas y la inclusión de células inflamatorias y lesiones vasculares.

La radiodermatitis aguda se presenta generalmente 2 a 3 semanas después del comienzo de la radioterapia, puede sobrevenir un eritema cutáneo radioinducido, algunas horas después de la sesión de irradiación, caracterizándose por una coloración rosada que desaparece con la presión, sin otra modificación epidérmica, la reparación epidérmica se inicia de 3 a 5 semanas después de la irradiación, con una cicatrización completa de 1 a 3 meses [26].

Puede ser evaluada mediante diferentes escalas de morbilidad, la más representativa la escala de la RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) la cual evalúa en cuatro grados la afección a piel dependiendo el tipo de lesiones; Grado 0 sin cambios, Grado 1 eritema, depilación, descamación seca, Grado 2 eritema brillante, decamación húmeda, edema moderado, Grado 3 descamación húmeda confluyente, edema importante, Grado 4 ulceración, hemorragia, necrosis.

En estudios aleatorizados se ha evaluado la aparición de los diversos grados de radiodermatitis comparados entre esquemas de radioterapia hipofraccionada y convencional, la radioterapia hipofraccionada parece ser igualmente eficaz y no más tóxica que el fraccionamiento convencional en el cáncer de mama. Por lo cual el hipofraccionamiento ofrece resultados clínicos similares, pero con menos visitas hospitalarias y, por lo tanto, un ahorro de costos y recursos, económicamente viable [27].

JUSTIFICACIÓN

El cáncer de mama representa un número considerable de pacientes que reciben atención oncológica multidisciplinario dependiente de la etapa clínica al diagnóstico, parte de esta población recibe tratamiento adyuvante con radioterapia utilizándose esquema convencional y en la actualidad se han probado en diferentes centros oncológicos utilizando esquemas alterados en diferentes etapas, principalmente tempranas, debido a diferentes características del paciente, estado funcional u otras características clínicas.

Respecto a los beneficios de esquema alterados dentro de los cuales el más frecuente utilizado es el hipofraccionamiento, se han valorado la disminución en el número de días de tratamiento, mismo control local y sin incremento de toxicidad, aunque claro con ajuste dependiente de las características de cada paciente. Por lo anteriormente mencionado, es importante valorar en nuestra institución la frecuencia del tratamiento de radioterapia externa convencional y con fraccionamientos alterados y su toxicidad relacionada, así como su entorno sociodemográfico y características clínicas relacionadas, con el fin de establecer una propuesta futura de un ensayo prospectivo aleatorizado de los diferentes fraccionamientos alterados en cáncer mama avanzada.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la frecuencia de los tratamientos de radioterapia adyuvante tipo fraccionamiento convencional y de los fraccionamientos alterados, así como su toxicidad relacionada de ambos y sus características epidemiológicas en su entorno al tratamiento, en pacientes con cáncer de mama tratadas en el servicio de radioterapia del hospital de oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI?

HIPÓTESIS

No es necesaria, por la naturaleza del estudio descriptivo y retrospectivo.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la frecuencia de tratamiento de radioterapia convencional y fraccionamientos alterados en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, así como su toxicidad relacionada, tratadas en el servicio de radioterapia de Centro Médico Nacional Siglo XXI

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Describir las características epidemiológicas en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama tratadas en el servicio de Radioterapia del Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI: edad, etapa clínica inicial, perfil biológico y lugar de residencia.
- Determinar la frecuencia absoluta, acumulada y el porcentaje de pacientes que son tratadas con fraccionamiento convencional a dosis total de 50 Gy en etapa temprana en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama el servicio de Radioterapia del Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Determinar la frecuencia absoluta, acumulada y el porcentaje de pacientes que son tratadas con fraccionamiento convencional a dosis total de 50 Gy en etapa localmente avanzada en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en el

servicio de Radioterapia del Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

- Determinar la frecuencia absoluta, acumulada y el porcentaje de pacientes que son tratadas con fraccionamiento alterado en acuerdo a dosis total en etapa temprana en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en el servicio de Radioterapia del Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Determinar la frecuencia absoluta, acumulada y el porcentaje de pacientes que son tratadas con fraccionamiento alterado en acuerdo a dosis total, en etapa localmente avanzada en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en el servicio de Radioterapia del Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Describir la frecuencia absoluta, acumulada y porcentaje de toxicidad aguda en pacientes con tratamiento convencional en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en el servicio de Radioterapia del Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

MATERIALES Y METODOS

DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Tipo de diseño: Descriptivo, Observacional y retrospectivo.

UNIVERSO DE TRABAJO:

Mujeres con diagnóstico de cáncer de mama, tratadas en el servicio de Radioterapia del Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI en el período de Enero 2014 a Diciembre 2016.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes que cumplan los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Mujeres con diagnóstico de cáncer de mama etapa temprana y localmente avanzada con indicación de tratamiento adyuvante de radioterapia con esquema convencional.
- Pacientes tratadas en el hospital de oncología Centro Nacional Siglo XXI del departamento de Radioterapia.
- Pacientes tratadas con radioterapia con esquemas alterados.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes con cáncer de mama metastásico.
- Pacientes con cáncer de mama género masculino.
- Pacientes con antecedentes enfermedades genéticas con Xerodermia Pigmentoso, Ataxia Telangiectasia.).
- Pacientes con previos antecedentes de Radioterapia.

DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES DE ESTUDIO

NOMBRE	CONCEPTUAL	OPERATIVA	TIPO	ESCALA DE MEDICION
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento, se expresará en años	Se determinará en base a la fecha de nacimiento del paciente	Cuantitativa Continua	Numérica. (Años)
Etapa Clínica	Extensión de la enfermedad oncológica, qué tamaño es el tumor y la extensión	Se determinará en base al tamaño del tumor, ganglios afectados y/o metástasis	Ordinal	Estadio de la enfermedad, acorde a clasificación AJCC 2017
Fecha De Cirugía (Meses)	Día, mes y año en el que se realizó el procedimiento quirúrgico oncológico	Se determinará en base a la fecha de cirugía obtenida de la hoja quirúrgica de expediente clínico	Cuantitativa continua	Numérica (Día, Mes, Año)
Tipo de Cirugía	Cirugía conservadora de mama tipo de cirugía oncológica donde se extrae el tumor y tejido a la periferia con el objetivo de preservar la anatomía de la glándula mamaria. Mastectomía Radical modificada extracción de glándula mamaria y nivel ganglionar I y II	Se determinará en base a la fecha de cirugía obtenida de la hoja quirúrgica de expediente clínico	Nominal	*Cirugía Conservadora o Mastectomía Radical Modificada
Histología	Parte de la biología que estudia la composición, la estructura y las características de los tejidos orgánicos de los seres vivos	Se determinará en base al resultado del Reporte Histopatológico	Ordinal	*Ductal infiltrante, Lobulillar infiltrante
Ganglios Positivos (Presencia en número absolutos)	Presencia de células cancerígenas en los ganglios linfáticos	Se determinará en base al resultado del Reporte Histopatológico	Cuantitativa discreta	Numérica
Perfil Biológico	Es el conjunto de números y cuantificadores que determinan y definen las características morfológicas y fisiológicas de una especie determinada	Se determinará en base al resultado del Reporte Histopatológico	Nominal	Luminal A, Luminal B, triple negativo, Expresión Her2

Grado Histológico	Método basado en la asignación de una puntuación (1 a 3) a cada una de las siguientes características tumorales: formación de túbulos, pleomorfismo nuclear y número de mitosis y evaluar si es bien diferenciado, moderadamente diferenciado o pobremente diferenciado	Se determinara en base al resultado del Reporte Histopatológico	Ordinal	
Quimioterapia	La quimioterapia es el uso de fármacos para destruir las células cancerosas. Actúa evitando que las células cancerosas crezcan y se dividan en más células.	Se determinara esquema neoadyuvante o adyuvante en base al expediente clínico	Nominal	-Neoadyuvante -Adyuvante
Hormonoterapia	Tratamiento sistémico para el cáncer de mama de receptores de hormonas positivos, dirigidos a anular la función de determinadas hormonas.	Se determinara en base al resultado del Reporte de inmunohistoquímica	cualitativa	-Positivo -Negativo
Dosis De Radioterapia Convencional	Tratamiento con radiación estándar internacional de 50 Greys en 25 fracciones. 2.0 Gy por día durante 5 semanas	Se determinara en base al expediente clínico	Cuantitativa continua	Cantidad descrita en Gray (Gy)
Dosis De Radioterapia Hipofraccionada	Tratamiento con radiación con dosis por fracción mayor de 2 Gy (2.66 Gy y 2.6Gy) , y reduce tiempo global de tratamiento	Se determinara en base al expediente clínico, siendo las opciones utilizadas Institucionales (42.56Gy/16fx y 40Gy/15Fx)	Cuantitativa continua	Cantidad descrita en Gray (Gy)
Técnica De Campos Tangenciales	Método de planeación donde se utilizan dos campos opuestos entre ellos con el objetivo de tratar parrilla costal	Se determinara en base al expediente clínico	Nominal	-Sí técnica de campos tangenciales. -NO
Técnica De Tres	Método de planeación	Se determinara en	Nominal	-Sí con presencia

Campos No Coplanares	donde se utilizan tres campos; dos campos opuestos y uno supraclavicular abarcando parrilla costal mas región linfoproliferativa supraclavicular	base al expediente clínico		de técnica
Riodermitis aguda	Toxicidad cutánea aguda inducida por radioterapia durante o en un lapso de tres semanas después del inicio de la radioterapia	Se determinara en base al expediente clínico	Ordinal	Numérica (Grados)
Lugar de residencia	Ciudad, localidad o país donde vive una persona	Se determinara en base a los datos personales de la ficha de identificación del expediente clínico	Nominal	Entidad federativa

RESULTADOS

El presente estudio se realizó la valoración de pacientes con cáncer de mama partiendo de una población de 2,323 pacientes de cáncer de mama que acude al servicio de radioterapia para manejo perteneciente al período del año 2015 al 2017, siendo el enfoque del presente solo pacientes con cáncer de mama temprana.

En dicho período mencionado se encontró, que en el servicio se realizó tratamiento en 201 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama etapa temprana representando el 25.75%; además se presentó un predominio de la etapa II constituyendo el 76.64%, y un menor porcentaje correspondientes a etapa IA y IB 27.4%, como se muestra en la figura 1.

Dentro de las principales características clínicas de las pacientes más frecuentes presentes en el estudio en su mayoría post menopaúsicas, perfil biológico Luminal A, etapa IIA, sometidas a cirugía conservadora en el 64.8%, y por lo tanto con tratamiento hormonal en su mayoría 86%.

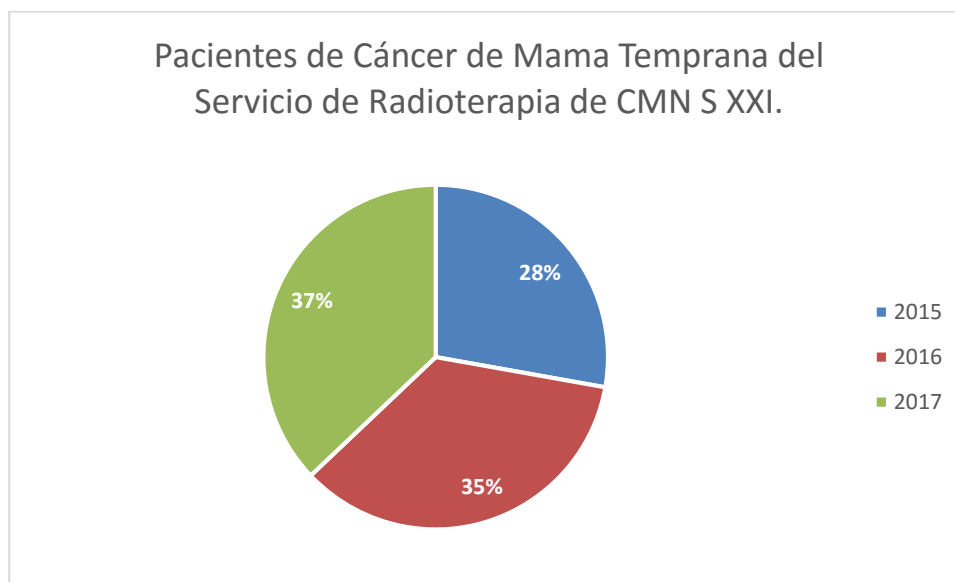


Fig. 1. En la siguiente figura se muestra el total de pacientes valoradas en este estudio, siendo la mayor proporción de la población del presente en el año 2017.

Cuadro de las características de la población

EPIDEMIOLOGIA DE LA POBLACIÓN N=201				
		Pacientes	Porcentaje	Rango
Edad		mediana	52	30-80
Etapificación	IA	14	6.97	
	IB	41	20.40	
	IIA	74	36.82	
	IIB	72	35.82	
Cirugía Realizada	Cirugía conservadora	130	64.68	
	Mastectomía	71	35.32	
Histología	Ductal	180	89.55	
	Lobulillar	13	6.47	
	Papilar	2	1.00	
	Mucinoso	6	2.99	
Estado Ganglionar	DRA	15	10 a 27	7.46
	Ganglio centinela positivo	19	0 a 1	9.45
Días al termino del tratamiento		212.88		19-686
Días de seguimiento		201.15		3-967

Cuadro 1. Características de las pacientes.

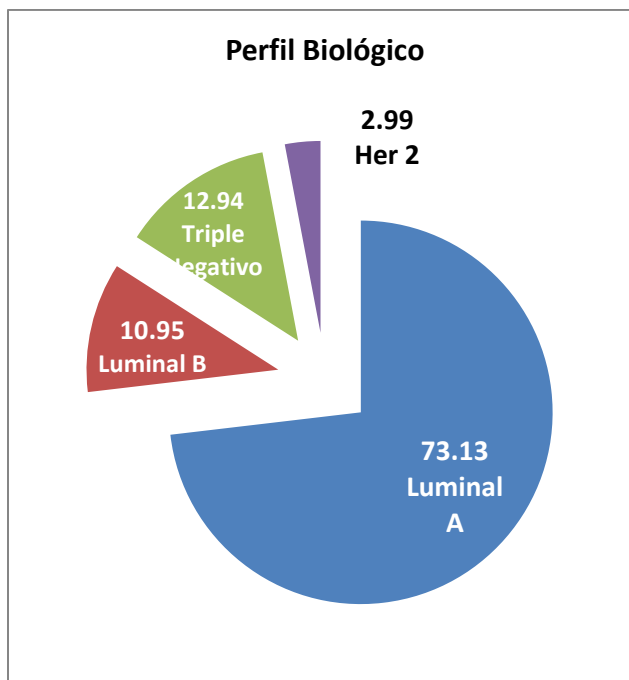


Fig 2. Gráfico de Perfil Biológico.

Perfil Biológico	No.	%
Luminal A	147	73.13
Luminal B	22	10.95
Triple negativo	26	12.94
Sobre expresion Her 2	6	2.99

Cuadro 2. Número y porcentaje de perfil biológico.

De los diferentes tipos de perfil biológicos, el perfil biológico Luminal A se presenta en un 73.13% de los casos, seguido del perfil biológico triple negativo 12.94%, en menos porcentaje presente Luminal B 10,95% y sobre expresión Her2 en 2.99%.

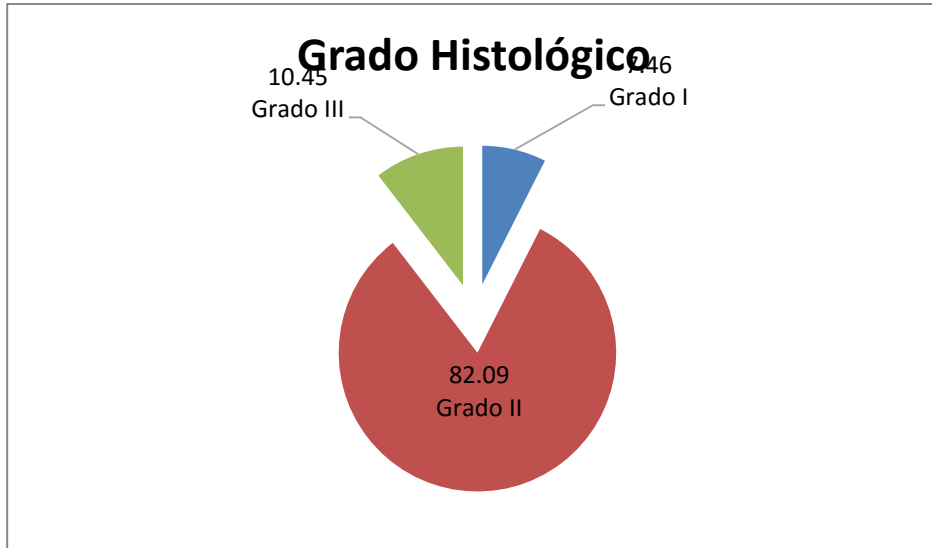


Fig. 3 Gráfico de Grado Histológico.

En la figura 3, se representa el grado histológico, con mayor porcentaje presente en los casos analizados es el grado II 82.09%, seguido del Grado III 10.4% en menor porcentaje presente grado I representando el 7.46%.

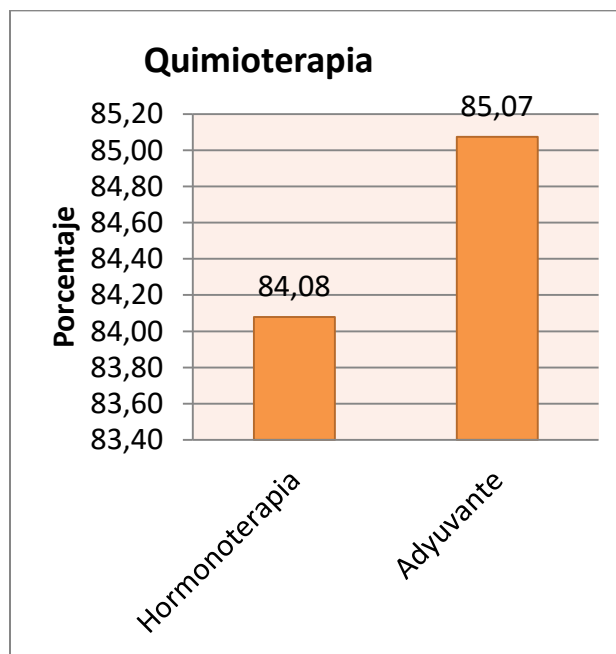


Fig 4. Gráfico de Quimioterapia y hormoterapia

En el gráfico 4, se representa que en las pacientes con cáncer de mama etapa temprana un porcentaje de 85.07% recibieron quimioterapia adyuvante, 84.08% recibieron hormonoterapia, como se refleja en el cuadro 2, representando mayor porcentaje los receptores positivos, los cuales ameritan tratamiento con hormonoterapia.

TIPO DE FRACCIONAMIENTO

Respecto a los esquemas de radioterapia que fueron otorgado en las pacientes, el esquema más frecuente en etapa temprana fue el hipofraccionamiento de 42.56 Gy 16 Fx en un 59.25%, respecto al fraccionamiento convencional en el 33.25% y por último el fraccionamiento menos utilizado fue 40 Gy 15 Fx en el 15.4%

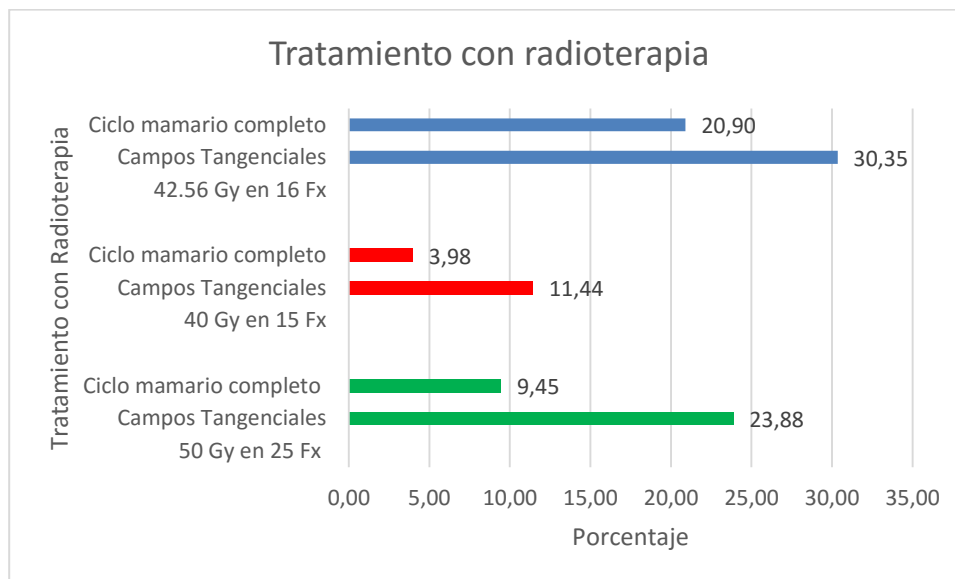


Fig. 5. Tipos de fraccionamientos de radioterapia.

TOXICIDAD POR TRATAMIENTO DE RADIOTERAPIA EN LOS DIFERENTES FRACCIONAMIENTOS.

La toxicidad aguda más frecuente fue la semejante sin diferencia estadística para radiodermitis grado 2 en todos los esquemas de fraccionamientos de los tratamientos.

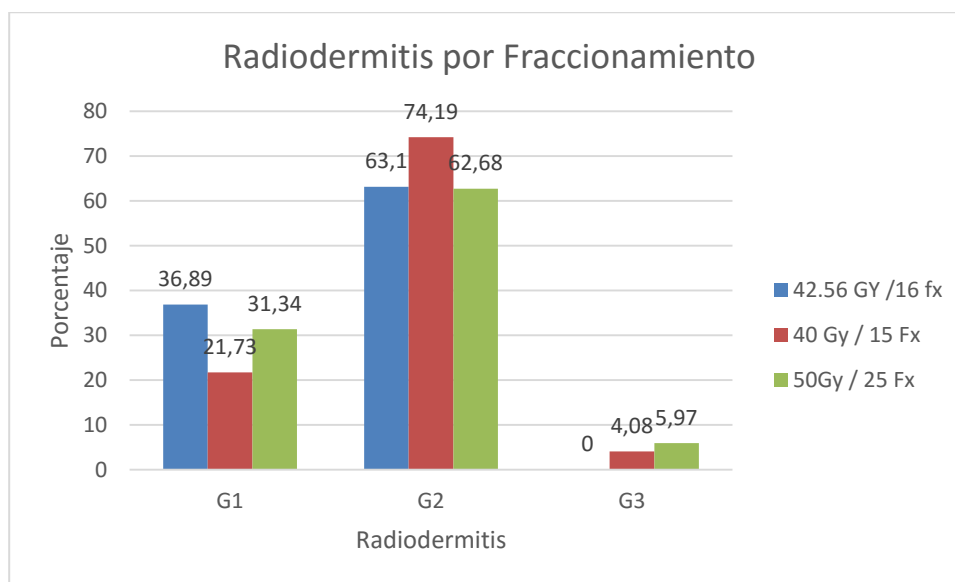


Fig 6. Radiodermitis por fraccionamiento de radioterapia.

Comparación de Radiodermitis en Fraccionamiento Estándar Vs Hipofraccionamiento 42.56 Gy						
Dosis y Fraccionamiento	G1		G2		G3	
42.56 GY / 16 Fx	37		64		0	
50 Gy / 25 Fx	20	P = 0.5	41	P = 0.45	3	P = 0.6

Cuadro 3. Comparación entre fraccionamiento estándar versus hipofraccionamiento 42.56 Gy. Sin diferencia estadísticamente significativa en relación a morbilidad aguda entre ambos fraccionamientos

Comparación de Radiodermitis en Fraccionamiento Estándar Vs Hipofraccionamientos 42.56 Gy y 40 Gy						
Dosis y Fraccionamiento	G1		G2		G3	
42.56 GY / 16 Fx						
40 Gy / 15 Fx	41		86		10	
50 Gy / 25 Fx	20	P = 0.52	41	P = 0.51	3	P = 0.54

Cuadro 4. Comparación entre fraccionamiento estándar versus hipofraccionamientos. Sin diferencia estadísticamente significativa en relación a morbilidad aguda entre fraccionamiento estándar versus dos diferentes tipos de hipofraccionamiento.

CONCLUSIÓN

El presente estudio se encontró 201 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama temprana tratadas en el servicio de Radioterapia del Hospital de Oncología de Centro Médico Siglo XXI.

El fraccionamiento frecuentemente otorgado en este grupo de pacientes fue el esquema de fraccionamiento alterado, hipofraccionado de 42.56Gy/16fx (frecuencia absoluta de 103 pacientes).

La toxicidad aguda frecuente fue radiodermatitis grado 2 de la RTOG en todos los esquemas de fraccionamiento convencional como alterados.

DISCUSIÓN.

En relación a la información obtenida del presente estudio, nos exhorta a realizar mayores esfuerzos en nuestra población para el diagnóstico temprano en cáncer de mama; debido a que en nuestra unidad al ser un centro de atención nacional, el porcentaje de etapa temprana debería ser mayor al encontrado de 25.75%, siendo esta información contrastante al porcentaje de etapa temprana en países desarrollados, aunque muy consistente a la información publicada en poblaciones de nuestro país, como se corrobora en el Consenso de Colima [28].

Otro aspecto importante es mencionar que en nuestro servicio se utilizan frecuentemente esquemas alterados (hipofraccionamiento de 42.56Gy/16 Fx), permitiendo optimizar los tiempos máquina, beneficiando al grupo de cáncer de mama etapa temprana, aunque no en la misma proporción como en países desarrollados, como ya previamente lo ha mencionado en su estudio Bekelman et al 2014, y puntualizado que los esquemas hipofraccionados reducen tiempo máquina y por ende costo con diferencia de 8587 dólares.

Otro aspecto a destacar fue la limitación del estudio inicialmente por la naturaleza del mismo, y también la limitante de la evaluación de la toxicidad tardía debido a la falta de seguimiento ya que son pacientes de diversas unidades, y que podrían

beneficiarse de una clínica especializada de seguimiento oncológico y sobrevivientes de cáncer.

A nivel mundial se han valorado los fraccionamientos alterados, en específico el hipofraccionamiento en etapas tempranas, aunque en etapas avanzadas no está consensado o establecido como recomendación en guías internacionales, pero en nuestro medio el uso del hipofraccionamiento no se limita únicamente a etapa temprana sino también es aplicado a etapas localmente avanzadas, por lo que es importante proponer en un futuro la evaluación en nuestra población en este escenario para valorar el beneficio en eficacia clínica y seguridad de las pacientes, bajo una adecuada plataforma como lo es un ensayo clínico aleatorizado.

Debido a la naturaleza del estudio no se realizaron análisis estadístico inferencial, debido a que la propuesta del presente proyecto es un diseño de estudio observacional, descriptivo, en algún momento se valoró la posibilidad del análisis evidentemente modificando la estructura del diseño del estudio, pero no se modificó debido a la naturaleza de los datos en relación a su obtención, y por consecuencia los sesgos implícitos resultantes.

Es importante señalar que en la patología oncológica de mama, existe diversos estudios con características de diseño de investigación observacional descriptivo como comenta en su estudio Mishra et al 2016, que han servido de base para diseño de estudios prospectivos aleatorizados, y que sin los previos antecedentes retomados de los estudios descriptivos, no se hubiesen logrado un adecuado diseño al resto de estudios multicéntricos que han dado y darán bases en el tratamiento de cáncer de mama, y en esa dirección fue el principal interés de nuestro proyecto, aportar información que será base de un estudio prospectivo [29, 30].

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.

Se realizará recolección de datos del expediente clínico para los datos clínicos y del sistema de planeación con la finalidad de obtención de datos dosimétricos del servicio de Radioterapia del hospital de Oncología de Centro Médico Siglo XXI. En el período de Enero 2014 a Diciembre 2016 en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama etapa temprana y etapa localmente avanzada y posteriormente realizar el análisis estadístico descriptivo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizará con el paquete estadístico GraphPad Prism® versión 6.0 mediante medidas de tendencia central y además determinación de frecuencia absoluta y acumulada con esquematización mediante gráficas.

RECURSOS

Humanos. Se contará con un radio-oncólogo, un médico residente en radio-oncología, un físico médico o ingeniero médico.

Financieros. Se ocuparon los recursos asignados para el servicio de estos pacientes como tomografía de simulación, proporcionada por la Institución.

Físicos. Acelerador lineal, Sistema de planeación Varian System M.R mobiliario de consulta del Instituto.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	AÑO 2017						AÑO 2018		
	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE	ENERO	FEBRERO	MARZO
Revisión de bibliografía	X	X							
Diseño de protocolo	X	X							
Elaboración de protocolo	X	X	X						
Evaluación por SIRELCIS				X	X	X			
Observaciones por el comité				X	X	X	x	x	
Recolección de datos								X	
Interpretación de Resultados								X	
Análisis Estadístico								X	
Redacción del escrito								X	
Resultados								X	
Publicación								X	X

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Número de Seguridad Social				
Lugar de Residencia				
Edad				
Etapa Clínica	Temprana	Localmente Avanzada	I, II, III	
Fecha de Cirugía D/M/A				
Tipo de Cirugía	Conservadora		Mastectomía Radical Modificada	
Histología	Ductal	Lobulillar	Otros	
Número de ganglios positivos				
Perfil Biológico	Luminal A	Luminal B	Triple Negativo	Her2
Grado Histológico				
Quimioterapia	Neoadyuvante		Adyuvante	
Hormonoterapia				
Fecha de inicio de Radioterapia D/M/A				
Radioterapia Adyuvante				
Convencional	50 Gy 25 Fx	Campos Tangenciales		Ciclo Mamario Completo
Esquema Hipofraccionado	40 Gy 15 Fx		42.56 Gy 16 Fx	
	Campos Tangenciales	Ciclo Mamario Completo	Campos Tangenciales	Ciclo Mamario Completo
Radiodermatitis	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Mastografía	Fecha de estudio		Resultado	

REFERENCIAS

1. Desantis, C., Ma, J., Bryan, L., & Jemal, A. (2014). Breast cancer statistics, 2013. *CA A Cancer Journal for Clinicians*, 64, 52–62
2. Druesne-Pecollo, N., Touvier, M., Barrandon, E., Chan, D. S., Norat, T., Zelek, L., et al. (2012). Excess body weight and second primary cancer risk after breast cancer: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Research and Treatment*, 135, 647–654
3. ZiQi Tao et col Breast Cancer: Epidemiology and Etiology *Cell Biochem Biophys* (2015) 72:333–338
4. MedlinePlus. (2014). Cáncer de mama. Recuperado el 9 de septiembre de 2015de: <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000913.htm>
5. Mariotto AB, Yabroff KR, Shao Y, Feuer EJ, Brown ML. Projections of the cost of cancer care in the United States: 2010–2020. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103(2):117–128
6. Simos D, Clemons M, Ginsburg OM, Jacobs C. Definition and consequences of locally advanced breast cancer. *Curr Opin Support Palliat Care* 2014;8:33–8.
7. American Joint Commission on Cancer. Breast. In: SB Edge, DR Byrd, CC Compton, AG Fritz, FL Greene, A Trotti III, eds. *AJCC cancer staging manual*. 7th edition. New York, NY: Springer; 2010: 345–377.
8. Pankaj Kumar Garg Current definition of locally advanced breast cáncer, *Current Oncology*, Vol. 22, No. 5, October 2015
9. B. Yalcin Overview On Locally Advanced Breast Cancer: Defining, Epidemiology, And Overview On Neoadjuvant Therapy *Exp Oncol* 2013 35, 4, 250–252
10. Lee MC, Newman LA. Management of patients with locally advanced breast cancer. *Surg Clin North Am* 2007;87:379–98,ix.
11. Hall EJ, Giaccia AJ. *Radiobiology for the Radiologist*. Ed. 7th. Wolters Kluwer 2012. Section 1, 5; pp:67-83.
12. Theodora A Koulis Hypofractionated whole breast radiotherapy: current perspectives *Breast Cancer: Targets and Therapy* 2015:7

13. Jones B, Dale RG, Deehan C, Hopkins KI, Morgan DA. The role of biologically effective dose (BED) in clinical oncology. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2001; 13: 71–81.
14. Bentzen SM, Saunders MI, Dische S. Repair halftimes estimated from observations of treatment-related morbidity after CHART or conventional radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 1999; 53: 219–26.
15. Douglas BG. Superfractionation: its rationale and anticipated benefits. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8: 1143–53.
16. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2010; 362(6):513–520
17. 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(15):1143–1150.
18. Ashworth A, Kong W, Whelan T, Mackillop WJ. A population-based study of the fractionation of postlumpectomy breast radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013; 86(1):51–57.
19. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2010;362;6:513-20.
20. Hopwood P, Haviland JS, Sumo G, Mills J, Bliss JM, Yarnold JR, et al. Padilha M, et al. Hypofractionation in locally advanced breast cancer: “flash” scheme, *Acta Med Port* 2013 Mar-Apr;26(2):98-101
21. Courdi A, Ortholan C, Hannoun-Lévi JM, Ferrero JM, Largillier R, Balu-Maestro C, et al. Long-term results of hypofractionated radiotherapy and hormonal therapy without surgery for breast cancer in elderly patients. *Radiother Oncol.* 2006;79:156-61.
22. Baillet F, Housset M, Maylin C, Boisserie G, Bettahar R, Delanian S, et al. The use of a specific hypofractionated radiation therapy regimen *versus* classical in the treatment of breast cancer: a randomized study of 230 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990;19:1131-3
23. Justin E. Bekelman Uptake and Costs of Hypofractionated vs Conventional Whole Breast Irradiation After Breast Conserving Surgery in the United States, 2008–2013 *JAMA.* 2014 December 17; 312(23): 2542–2550.

24. Ritusha Mishra, Retrospective Analysis of Efficacy and Toxicity of Hypofractionated Radiotherapy in Breast Carcinoma. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2016 Aug, Vol-10(8): XC01-XC03
25. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, et al. START Trialists' Group. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2008; 9(4):331–341.
26. Hymer SR, Strom EA, Fife C. Radiation dermatitis: clinical presentation, pathophysiology and treatment 2006. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54 28-46
27. Ritusha Mishra Retrospective Analysis of Efficacy and Toxicity of Hypofractionated Radiotherapy in Breast Carcinoma. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2016 Aug, Vol-10(8): XC01-XC03.
28. Consenso de Colima, Capitulo 2: Epidemiología del Cáncer Mamario en México, Ed. 7ª . Elsevier 2017. Página:5-7.
29. Uptake and Costs of Hypofractionated vs Conventional Whole Breast Irradiation After Breast Conserving Surgery in the United States, 2008–2013 *JAMA*. 2014 December 17; 312(23): 2542–2550.
30. A Retrospective Analysis of Toxicity and Efficacy for 2 Hypofractionated Irradiation Schedules Versus a Conventional One for Post-Mastectomy Adjuvant Radiotherapy in Breast Cancer *Breast Care* 2016;11:328–332. September 28, 2016