
Enfoque actual de las técnicas de radiación en cáncer temprano de mama.

Current review of radiation techniques of early breast cancer.

Elizabeth Gamarra C.*
Dennis Layana M. **

RESUMEN

Desde la década de los 80 se han realizado ensayos que permiten demostrar que la irradiación de la mama, luego de cirugía conservadora, es un componente fundamental en el manejo conservador del cáncer de mama en estadios tempranos. La irradiación de la mama reduce el riesgo de recurrencia local, y previene la necesidad subsecuente de mastectomía. En la actualidad se han desarrollado estudios randomizados con la finalidad de evaluar el enfoque óptimo en la aplicación de las técnicas de radiación que se utilizan luego de cirugía conservadora de la mama. Estos ensayos evalúan parámetros muy importantes que incluyen esquemas de fraccionamiento, la utilización del boost. Los resultados de estos ensayos apoyan el uso de esquemas de fraccionamiento acelerado, y proponen evitar el boost de irradiación en casos seleccionados. Así mismo se evalúa la necesidad de irradiación nodal sólo en pacientes de alto riesgo que reciben irradiación de la mama en estadio temprano.

Palabras clave: Radioterapia acelerada. Sobreimpresión. Irradiación nodal.

SUMMARY

Since the 80s a series of trials have demonstrated that radiation after a conservative breast surgery is fundamental in early stage breast cancer. Radiation of the breast reduces the risk of local recurrences and prevents the need for a mastectomy. Radiotherapy reduces the risk of local recurrence and it prevents the subsequent necessity of mastectomy. At the moment randomized studies are being done to focus on the best radiation techniques used after conservative breast surgery. These studies evaluate very important parameters that include protocol of fractioning and the use of the boost. Also the need of nodal radiotherapy in high risk patients that had radiotherapy in early stages of breast cancer was evaluated

Key words: Accelerated radiotherapy. Nodal radiation.

Esquemas de fraccionamientos

Diferentes esquemas de fraccionamiento han sido utilizados con rangos de dosis total entre 40 a 54Gy entregados en 16 a 27 fracciones. Algunos estudios han utilizado irradiación adicional al lecho quirúrgico conocido como boost; sin embargo, la efectividad de la radiación fue similar en los diferentes esquemas mencionados^{1,7-11}, tabla 1.

Radioterapia acelerada

Los esquemas de fraccionamiento convencionales utilizan rangos que varían entre 1.8 a 2 Gy. El concepto de radioterapia acelerada, fraccionamiento rápido o hipofraccionamiento, es una dosis fracción

diaria mayor, lo que acortaría el tiempo total de tratamiento, esquemas que han sido utilizados inicialmente en tumores de rápido crecimiento, es decir con repoblación acelerada y tiempos de duplicación cortos, lo que sería más beneficioso que entregar dosis fracción más pequeñas en un período total de tratamiento más largo¹¹, sin embargo, no debemos olvidar que al aumentar la dosis por sesión, se puede perder la ventaja de los esquemas convencionales que permiten mayor recuperación de los tejidos normales de respuesta tardía, por lo que se hace necesario disminuir la dosis total. (Orton C). Algunos esquemas de radioterapia acelerada son presentados, tabla 2^{2,4,13-15}.

Tabla 1

Study	Surgery	Tratamiento radiación	Número pacientes	Recurrencia local	Sobrevida	Mediana de seguimiento años
Fisher (1) NSABP-06	Lumpectomía	50Gy/ 25fr Ninguno	567	10	64	12
			570	35	61	
Holmberg (7) Upsalla-Orebro	Tumorectomía	54Gy/ 27 fr/5sem Ninguno	184	8	78	9
			197	24	78	
Clark (8) OCOG	Lumpectomía	40Gy/ 16 fr +boost 12.5Gy/5fr Ninguno	416	11	79	7.6
			421	35	76	
Veronesi (9) INC Milán	Cuadrantectomía	50Gy/ 25 fr+ boost 10Gy/5fr Ninguno	294	6	82	9
			273	24	77	
Steward (10) Scotland	Lumpectomía	50Gy/ 20-25 fr + boost 10Gy/5fr Ninguno	291	6	83	5.7
			294	25	83	
Holli (11) Finlandia	Lumpectomía	50Gy/ 25fr/5sem Ninguno	80 72	8 18	97 99	6.7

Recurrencia local y supervivencia en ensayos randomizados luego de cirugía conservadora de mama.

Fuente: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. fr: fraccionamiento.

Tabla 2

Study	Surgery	Tratamiento radiación	Número pacientes	Recurrencia local %	Mediana de seguimiento años
Makenzi (4) OCOG	Lumpectomía	50Gy/ 25fr/ 5sem 42.5Gy/16fr/ 3sem	612	3.2	5.8
			622	2.8	
Owen (13) ICR	Lumpectomía	50Gy/25fr/ 5sem 43Gy/13fr/ 5sem 39Gy/13fr/ 5sem	670	No valorable	4.5
			666	No valorable	
			474	No valorable	
Bates (14) St Thomás	Mastectomía	37-45Gy/12fr/5.5sem 30-323Gy/6 fr/2.5sem	205	13	10
			206	13	
Housset (15)	Lumpectomía	45Gy/ 25fr/ 5sem	115	7	5.5
	Mastectomía	23Gy/ 4fr/ 25sem	115	5	

Recurrencia local y supervivencia en ensayos randomizados con radioterapia acelerada en cáncer de mama temprano.

Fuente: ICR: Instituto de Investigación del Cáncer. OCOG: Grupo de Oncología Clínica de Ontario.

El **Grupo de Oncología Clínica de Ontario (OCOG)** recientemente reportó los resultados de un ensayo randomizado canadiense, utilizando un

curso de radioterapia acelerada (42.5Gy entregado en 16 fracciones o 2,6 Gy/d, durante 3 semanas), el cual fue comparado con el curso convencional dado a toda la glándula mamaria (50Gy en 25 fracciones o 2Gy/d durante 35 días) en 1234 mujeres con ganglios negativos luego de lumpectomía⁴.

Los criterios de elegibilidad requeridos en estas pacientes fue tener márgenes de resección negativos después de cirugía conservadora. Mujeres con mamas de gran tamaño, definido como un espesor mayor de 25cm medidos a plano medio en los campos tangenciales de radiación. Este estudio involucró 1234 mujeres con una mediana de seguimiento de 5.8 años. No se pudo demostrar diferencias en los rangos de recurrencia local o en los resultados cosméticos a los 5 años de seguimiento. El rango de recurrencia local fue de 2.8% en pacientes quienes recibieron radioterapia acelerada y 3,2% en los que recibieron tratamiento convencional, con una diferencia absoluta de 0,4%, e intervalo de confianza del 95% y desviación estándar entre -1.5% a 2.4%).

El **Instituto de Investigación del Cáncer (ICR)** realizó un ensayo randomizado en el que se incluyó 1410 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama temprano, manejadas con cirugía conservadora, dividiendo el grupo en tres esquemas de fraccionamiento: 39Gy en 13 fracciones, 43Gy en 13 fracciones, 50Gy en 25 fracciones, todos entregados durante un período de 5 semanas¹³. La mediana de seguimiento fue de aproximadamente 4.5años, sin que se evidenciara diferencias en la morbilidad de los tejidos de respuesta tardía, cuando se comparó el grupo que recibió 50Gy versus 42.9Gy.

Por otra parte, en el grupo que recibió 39Gy, se observó menos cambios en el tejido normal, comparado con los otros dos grupos anteriormente mencionados. El rango de recurrencia local fue similar en los tres esquemas.

Dos ensayos pequeños realizados en pacientes después de cirugía conservadora o de mastectomía, demostraron rangos de recurrencia similares cuando se comparó la radioterapia acelerada versus los tratamientos convencionales^{14,15}. Sin embargo, a pesar de los resultados beneficiosos publicados, existe inquietud sobre los posibles efectos en los tejidos normales de respuesta tardía y la toxicidad medida a largo tiempo¹².

El "boost" de irradiación

La administración de una dosis adicional de radiación al lecho quirúrgico después de cirugía conservadora, ha sido comúnmente utilizada en Estados Unidos y Europa. Apoyados en el concepto de que la recaída es más frecuente en el sitio primario del tumor, y que una dosis alta de radiación ayudaría a un mejor control local. La irradiación de toda la mama es realizada habitualmente con la utilización de dos campos tangenciales, con energía con fotones de 6MV a la pared torácica, y el "boost" es entregado con un campo directo utilizando electrones o braquiterapia intersticial. Existen algunos ensayos que evalúan la utilidad del "boost", tabla^{3,17,18}.

Tabla 3

Study	Tratamiento de radiación	Número pacientes	Recurrencia local	Sobrevida total	Mediana de seguimiento años
Bartelink (3) EORTC 2001	50Gy/25fr/5sem	2657	7.3	91	5.1
	50Gy/25fr + boost 16Gy/8fr	2661	4.3	91	
Romenstaing (17) Lyon 1997	50Gy/ 20fr/ 5sem	503	4.5	90	3.3
	50Gy/20Gy + boost 10Gy/ 4fr	521	3.6	91	
Teisser (18) (Nice) 1998	50Gy/25fr/5sem	337	6.8	No valorable	6.1
	50Gy/25Gy/ 5sem + boost 10Gy/ 5fr	327	4.3	No valorable	

Recurrencia local y sobrevida en ensayos randomizados con boost de irradiación luego de cirugía conservadora.

Fuente: EORTC: Organización Europea de Investigación y Tto del Cáncer.

La Organización Europea de Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC), reportó un ensayo donde se involucró a 5318 con diagnóstico de cáncer de mama temprano, que fueron tratadas con cirugía conservadora y habían tenido márgenes de resección negativos³. Las pacientes fueron separadas en dos grupos en forma aleatoria: un grupo recibió 50Gy en 25 fracciones (2Gy/d) y al final un "boost" de 16Gy sobre el sitio primario, y otro recibió 16Gy en 8 fracciones (2Gy/d con 1 campo directo con electrones, campos tangenciales con fotones o braquiterapia), y el otro grupo sólo recibió los 50Gy en 25 fracciones a toda la mama. El 80% tuvo ganglios negativos y un 28% de las

pacientes recibieron quimioterapia sistémica adyuvante. La mediana de seguimiento fue de 5,8 años. El rango de recurrencia local a los 5 años de 4,3% en las pacientes que recibieron el "boost" y de 7,3% en las que no lo recibieron, con una probabilidad < 0,001). No hubo diferencias en los rangos de sobrevida en ambos grupos. La morbilidad se incrementó en el grupo que recibió el "boost" y los resultados cosméticos se redujeron al 86% en el grupo que recibió sólo irradiación a toda la mama, y a un 71% en el que recibió el "boost" adicional. (p<0,001)¹⁶. Aunque el "boost" de irradiación mejoró la sobrevida global, su efectividad se vio mejor reflejada en pacientes < 50 años consideradas de alto riesgo para recaídas.

En el ensayo de Lyon publicado por Romestaing en 1997, se tomaron 1.024 pacientes con tumores < de 3cm y márgenes claros tratadas con cirugía conservadora, siendo randomizadas para recibir 50Gy en 20 fracciones, 2.5Gy/d en período de 4 semanas, y luego un boost en el lecho quirúrgico de 10Gy, 4 fracciones, 2.5Gy/d con electrones en período de una semana^{17,2}. Aproximadamente la mitad de los pacientes recibieron quimioterapia adyuvante o tamoxifeno. La mediana de seguimiento fue de 3.3 años. El rango de recurrencia local a los 5 años fue de 3.6% en los pacientes quienes recibieron el boost y 4.5% en los que no lo recibieron. (p= 0,04). La morbilidad representada por telangiectasias en la piel irradiada fue 12.5% en el grupo que recibieron el boost vs 5.9% en el otro grupo, p=0,003).

Una serie pequeña reportada por Teisseir y colaboradores 1998 evaluaron la adición del boost de 10Gy en 5 fracciones en 337 pacientes, y lo compararon con un grupo de 327 que no lo recibió, sin que se pudiese demostrar diferencias estadísticamente significativas¹⁸.

Los resultados de estos ensayos apoyan la efectividad de la utilización del "boost" de irradiación para reducir la recurrencia local, a expensas de la disminución de los resultados cosméticos, de ahí que el EORTC recomiende el "boost" de irradiación en pacientes de alto riesgo de recurrencia local, luego de irradiación de la mama (mujeres jóvenes, márgenes de resección estrechos o positivos y tumores grandes). **Para mujeres consideradas de bajo riesgo es decir mayores de 50 años, que tienen márgenes de sección libres, se considera que las ventajas son**

mínimas, por lo que el “boost” podría ser evitado¹⁹. En lo que se refiere a la dosis total del boost, se acepta que fluctúe entre 10 a 16Gy entregado en 4 u 8 fracciones utilizando con electrones o braquiterapia.

Irradiación nodal regional

La Sociedad Americana de Oncología recomienda la irradiación de la parrilla costal post-mastectomía en pacientes consideradas de alto riesgo de recurrencia local, como son pacientes con tumores mayores de 5cm o que han tenido más de 4 ganglios positivos¹⁹. En la tabla 4 se presentan las indicaciones de irradiación de la parrilla costal y de la región axilar post mastectomía.

Tabla 4

Indicaciones Irradiación Pared Torácica	Indicaciones Irradiación de la axila
1. Resección incompleta micro-macroscópica	1. 4 o + ganglios positivos en 2 niveles o el 50% ganglios positivos.
2. 4 o más ganglios positivos	2. Ganglio clínicamente palpable mayor de 2cm.
3. T3 con grado 2-3/invasión vascular	3. Márgenes de resección < 5mm
4. T3 con ganglios positivos	4. Diseminación extranodal.
5. Tumores crecimiento difuso en más de un cuadrante.	

Indicaciones de Radioterapia postmastectomía Sociedad Americana de Oncología.

Fuente: Bartelink H. Postmastectomy radiotherapy: recommended standard. International Journal of Clinical Oncology 18: 7-12. 2000.

En mujeres que son tratadas con cirugía conservadora y posterior irradiación a toda la mama, el rol de la irradiación nodal es menos claro, lo cual está en relación con el mayor riesgo de morbilidad representada principalmente por el linfedema²⁰. Se considera que el riesgo de recurrencia local en pacientes con ganglios negativos luego de cirugía conservadora e de 20-25%. Si estas pacientes han sido tratadas con antraciclina más tamoxifeno por 5 años, el riesgo se reduce a un 4% en las pacientes que tuvieron de 1 a 3 ganglios positivos, y al 6% con más de 4 ganglios positivos^{21,22}.

Dos ensayos evalúan actualmente el papel de la irradiación nodal. El Instituto Nacional del Cáncer de Canadá (INC) en su ensayo con el Grupo MA20

incluye pacientes con ganglios negativos y otros con ganglios negativos, pero con alto riesgo, que fueron tratadas con cirugía conservadora más quimioterapia, y separados en 2 grupos: un brazo recibió tratamiento con radioterapia sobre toda la mama y en el otro grupo se realizó además irradiación a la región ganglionar: axila, supraclavicular y ganglios de la mamaria interna superior^{5,23,24}.

El otro estudio lo realiza el EORTC en su ensayo 10925, incluye pacientes con ganglios negativos o con tumores primarios, localizados los cuales, fueron tratados con o sin irradiación ganglionar que incluyó ganglios, de la región mamaria interna superior y región supraclavicular⁶.

Conclusión

El enfoque actual de las técnicas de irradiación, incluye en lo que se refiere a la irradiación de toda la mama, la utilización de fraccionamiento acelerado: 42.5Gy en 16 fracciones durante 3 semanas en pacientes seleccionados (márgenes de resección negativos). El “boost” de irradiación: 10 a 16Gy en 5-8 fracciones durante 1 o 1.5 semanas puede ser evitado en pacientes de bajo riesgo (> 50 años con márgenes negativos). En cuanto a la irradiación ganglionar regional, los argumentos son menos claros y deberán apoyarse en los resultados de los dos últimos ensayos mencionados: el MA20 del INCC y el 10925 del EORTC^{25,20}.

Además, el mejoramiento en las técnicas de radioterapia para el tratamiento del cáncer de mama, en la actualidad incluye la utilización de planeación tridimensional con TC o IMRT.

Referencias bibliográficas

1. Fisher B: Twenty year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *New England Journal of Medicine* 347: 1233-1241, 2002.
2. Holli K. Lumpectomy with or without postoperative radiotherapy for breast cancer with favourable prognostic features: Results of a randomized study. *Br J Cancer* 84:164-169.2001.
3. Bartelink H. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *New England J. Med* 345: 1378- 1387. 2001.

4. Whelan T. Randomized trial of breast irradiation schedule after lumpectomy with lump node negative breast cancer. *Journal National Cancer Institute* 94: 1143-1150. 2002.
5. Olivotto I. Et al. A clinical trial of breast radiation therapy versus breast plus regional radiation therapy in early stage breast cancer. The MA20 Trial. *Clin. Breast Cancer* 4:361-363. 2003.
6. Kouloulisd, et al: Quality assurance of EORTC trial 22922/10925 investigating the role of internal mammary medial supraclavicular irradiation in stage I-III breast cancer of the individual case review. *Eur J. Cancer* 39 : 2035- 2042. 2003.
7. Holmberg L et al: 10 years results after sector resection with or without post-operative radiotherapy for stage I breast cancer: A randomized trial. *Journal Clinical Oncology* 17: 2326-2333. 1999.
8. Clark R et al: Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node negative breast cancer: An update. *Journal Natl Cancer Inst* 88:1959-1664, 1996.
9. Veronesi U. Radiotherapy after breast conserving surgery in small breast carcinoma: Long term results of a randomized trial. *Annals Oncology* 12: 997-1003. 2001.
10. Steward H. Randomised controlled trial of conservation therapy for breast cancer: 6 year analysis of the Scottish trial. *Lancet* 348: 708-713. 1996.
11. Holli J: The linear quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br J. Radiol* 62. 679-694. 1989.
12. Harrys J. Notes on the Ontario trial in the context of breast conserving therapy for early stage breast cancer. *Journal Clinical Oncology* 18: 43S-44S .2000.
13. Owen R, et al. Fractionation sensitivity of change in breast appearance after radiotherapy for early breast cancer: Result of a phase III randomized trial. *Breast Cancer Res Treat* 69 –230. 1988.
14. Bates T. The 10 year results of a prospective trial of post-operative radiotherapy delivered in 3 fractions for week versus 2 fractions per week in breast carcinoma. *Br. J Radiolo* 61: 625-630.1998.
15. Housset et al. The use af a specific hypofractionated radiation therapy regimen versus classical fractionation in the treatment of breast cancer. *International Journald Radiation Oncology Biol Phys* 19: 1131-1133.1999.
16. Collet L. On behalf of the EORTC Radiotherapy and
17. Breast Cancer Cooperative Group: The influence of the boost in breast conserving therapy on cosmetic outcome in the EORTC "boost versus no boost" trial. *Int J Radiat Oncol Biolog Phys*, 45: 677-685. 1999.
18. Romestaing P. Rol or 10Gy boost in the conservative treatment of early breast Cancer: Result of a randomized clinical trial in Lyon. France. *J. Clinical Oncology* 15: 963- 968. 1997.
19. Teisser et al. Boost in conservative treatment: 6 years results of randomized trial. *Brast Cancer Res Treat* 50: 287. 1998.
20. Bartelink H. Postmastectomy radiotherapy: recommended standard. *International Journald Clinical Oncology* 18. 7-12. 2000.
21. Whelan T. Radiation Therapy for early breast Cancer 2004. *International Journald Clinical Oncology* 4: 93-98. 2004.
22. Overgaard M. Postoperative radiotherapy in high risk postmenopausal breast cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c. *Lancet* 353: 1641-48.1999.
23. Recht A, Eddge SB, Solin et al. Postmastectomy radiotherapy: Clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J.Clin Oncol* 19: 1539-1569. 2001.
24. Whelan TJ. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: Postmastectomy locoregional radiotherapy. *Can Med Assoc Jrl*, 2004. (in pess).
25. Taghian AG, Bryant J. et al: Pattern of regional failure in patients with breast cancer treated by lumpectomy, breast radiation plus or minus chemotherapy and/or tamoxifen with no regional radiation: Result from 10 NSABP randomized trial. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 57: S168, 2003 (suppl).
26. Jackson SM, Ragaz J. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 337: 957-962. 1997.

Dra. Elizabeth Gamarra Cabezas
Teléfonos: 593-04-2280329; 098403608
Correo electrónico: elizabethgamarra2003@yahoo.com
Dr. Dennis Layana M.
Teléfono: 593-04-2288088 ext. 174
Fecha de presentación: 21 de marzo de 2005
Fecha de publicación: 30 de septiembre de 2006
Traducido por: Dra. Janet J. Moreno E.