

HIPERFRACCIONAMIENTO E IRRADIACIÓN ACELERADA EN CÁNCER DE MAMA

Bruce Haffty

El tratamiento del cáncer de mama con el fraccionamiento convencional es estándar de atención obviamente diseminado, que implica remoción del tumor primario seguido de radioterapia de mama entera. Hemos visto en meta-análisis que la administración de radioterapia a toda la mama después de la tumorectomía, no solamente que se asocia con una disminución sustancial de la recidiva local (de 26% a 9%), sino también mejora la sobrevida global, en aproximadamente el 5%. Por lo tanto es crucial estudiar distintos abordajes, sea hipofraccionamiento, radiación total o parcial, que no comprometan el control local ni la sobrevida.

En un metaanálisis realizado por los primeros estudios de cáncer de mama se ha visto una reducción de la recidiva local muy sustancial, en las pacientes con ganglios positivos y negativos, tratadas con cirugía conservadora y radioterapia, en estudios *randomizados* (Cuadro 1). También asociados con una mejoría de la sobrevida gracias a la radioterapia de mama entera. Este tratamiento de tumorectomía seguida por radioterapia, funciona bien y se mejora el control local y la sobrevida, y esto está claro.

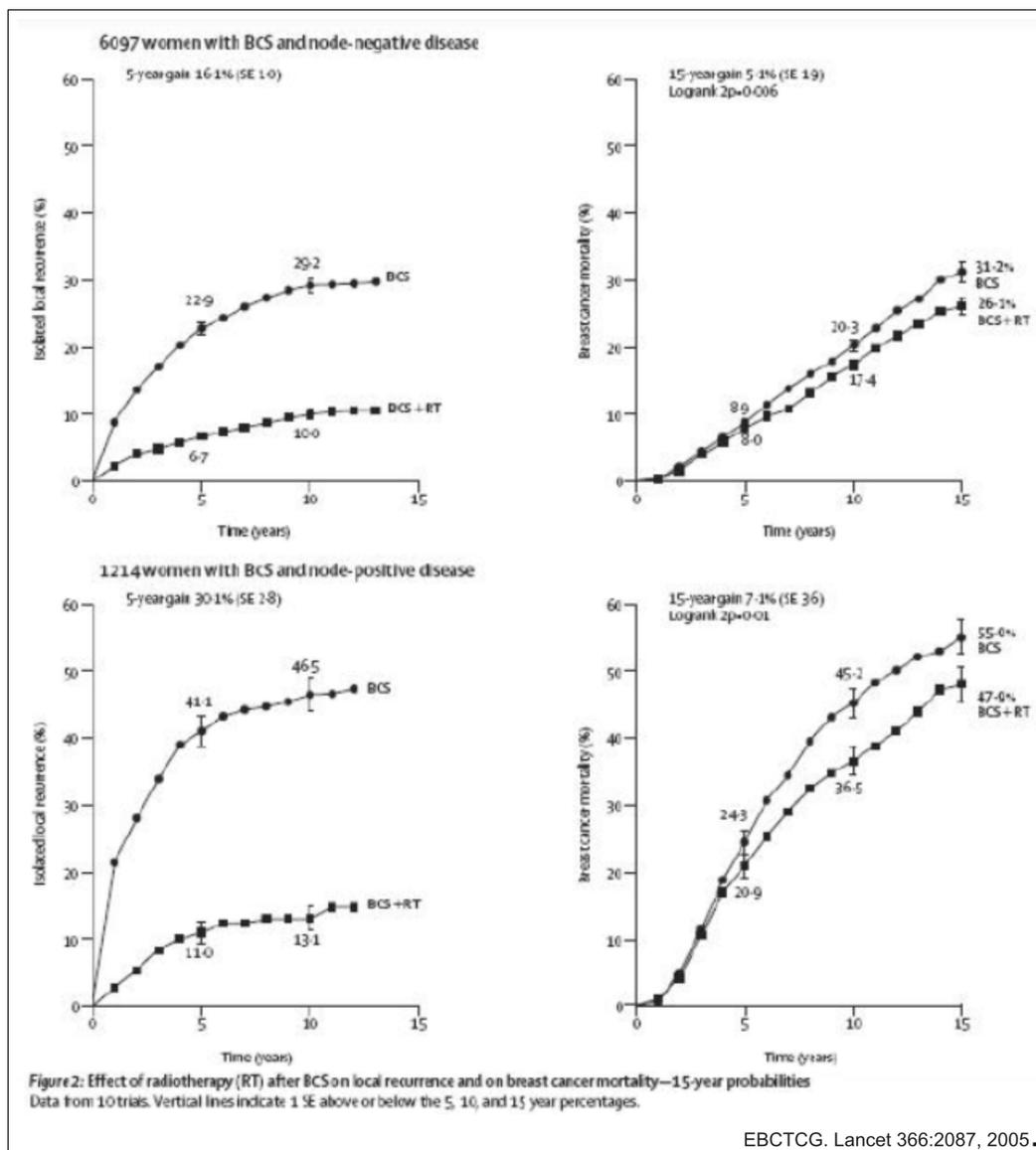
Sin embargo, hay varias limitaciones de la radiación convencional a la mama entera. El tiempo prolongado del tratamiento (seis semanas y media), lo cual es bastante incómodo para las pacientes y hay costos. Hay acceso limitado en áreas rurales, donde las pacientes no pueden ir y venir para el tratamiento, durante seis semanas. Y después el tema de la toxicidad innecesaria, debido al tratamiento de tejidos no com-

prometidos.

Hay dos estrategias para lidiar con estos temas. La primera, irradiación hipofraccionada usando el mismo objetivo, la mama entera, pero aplicando fracciones de tamaño mayor en un período más breve. La segunda, es la irradiación parcial acelerada de la mama; cuando no tratamos la mama entera, sino una porción de la misma, un cuadrante o una pequeña superficie en el sitio de la tumorectomía. Eso, en tamaño fraccionado más grande, se puede aplicar en una o dos semanas, dependiendo del régimen.

Vamos a hablar primero de la radiación hipofraccionada de la mama entera, donde ha habido muchos estudios *randomizados* que han demostrado que se puede aplicar la radiación hipofraccionada a la mama entera en un tiempo más breve, con un control local y de vida equivalentes (Cuadro 2). Lo que es más importante, por lo menos hasta la fecha, es la equivalencia en cuanto al resultado estético y las complicaciones. El mejor estudio, el más conocido es el régimen canadiense. Se aplican 16 fracciones en tres semanas y media. En un estudio *randomizado* comparado con la radioterapia convencional, se han visto tasas de recidiva local similares. En los estudios británicos A y B se muestran tasas similares de control local y de complicaciones.

Me voy a concentrar un poco en el estudio canadiense, porque éste es el que tiene más pacientes y el más aceptado en Estados Unidos. El control local, en el grupo hipofraccionado y el convencional, es casi igual, y la sobrevida global



Cuadro 1

es muy similar.

Lo que es más importante señalar, fue encontrar en cada subgrupo que había una equivalencia en cuanto al control por edad, tamaño tumoral, estado de receptores de estrógeno y terapia. El único concepto donde el brazo de hipofraccionamiento no anduvo tan bien, fue en los tumores de alto grado y sigue siendo éste un tema no resuelto. Es interesante observar que el

grupo británico no había encontrado que los tumores de alto grado fueran problema con ese régimen de hipofraccionamiento, así que el jurado nunca se ha expedido.

Lo que es más importante y lo que más nos preocupa con estos tamaños de fracciones más grandes o tratamientos más breves, es si estos resultados aumentan la toxicidad o no. Se puede ver en el estudio canadiense que fue reporta-

HF-WBI: Clinical Data							
Trial	Median Follow up (years)	Time point for outcome reporting (years)	Dose (Gy)	Arms	N	IBTR	
				# Fr		%	P
Canada	5	5	50	25	612	3.2	.
			42.5	16	622	2.8	N.S
RMH/GOC	9.7	10	50	25	470	12.1	†
			42.9	13	466	9.6	†
			39	13	474	14.8	†
START A	5.1	5	50	25	749	3.2	.
			41.6	13	750	3.2	0.74
			39	13	737	4.6	0.40
START B	6.0	5	50	25	1105	3.3	.
			40	15	1110	2.0	0.21

Cuadro 2

do el año pasado, que la toxicidad cutánea fue equivalente a los 10 años (2,7% vs. 2,5%), y la fibrosis subcutánea similar a los 10 años (3,6% vs. 2,5%). Al final, el resultado estético global es algo muy significativo, de excelente a bueno, a los 10 años fue 71% vs. 69%, casi idéntico.

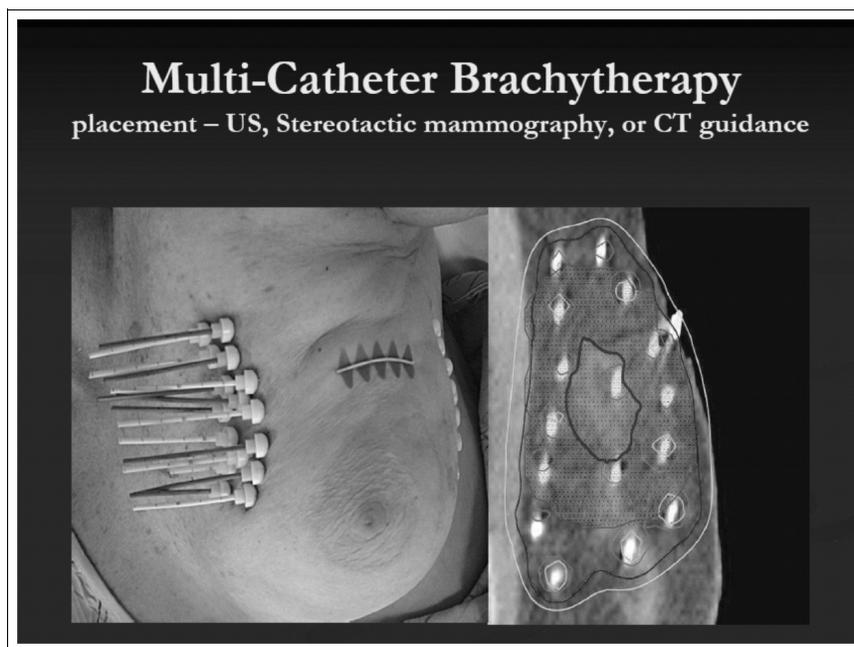
Es decir, que la radiación hipofraccionada de mama entera funciona. Es importante notar que la mayoría de las pacientes de estos estudios fueron tratadas con terapia conservadora de la mama. Casi todas mayores de 50 años y tenían tumores precoces con ganglios negativos. Aunque se permitió la quimioterapia, no se utilizaba en la mayoría de las pacientes en esos estudios. Es interesante que la homogeneidad, es decir la distribución de la dosis de radioterapia en la mama era más o menos 7%; o sea, una muy buena distribución de dosis. No sería apropiado si uno no tiene la tecnología o en mamas muy grandes, donde no se logra una dosificación tan uniforme. Sin embargo, hay algunos que todavía tienen sus reservas con respecto de utilizar irradiación de mama entera hipofraccionada en pa-

cientes que reciben quimioterapia o de menor edad. El otro tema del estudio canadiense es que no se utilizó el refuerzo, el *boost*. Se piensa que si se utiliza el *boost*, habría que ir al fraccionamiento convencional. Esto sigue siendo controversial, pero la mayoría de las pacientes de más de 50 años fueron tratadas sin refuerzo y sin quimioterapia.

Vamos a ver qué es la irradiación de la mama parcial, que en realidad es un cambio más significativo que el hipofraccionamiento de mama entera. La lógica y la mayoría de las recidivas locales en las pacientes con tumorectomía y radiación, ocurren en el sitio primario. ¿Para qué tratar la mama entera?, han cuestionado muchos. Se han realizado muchos estudios preliminares mostrando resultados muy promisorios, pero para pacientes muy seleccionadas.

Otra ventaja por supuesto es que se completa toda la terapia local previa a la quimioterapia y la mayoría de las dosis se aplican en el sitio de la tumorectomía.

La desventaja es que las recidivas locales



Cuadro 3

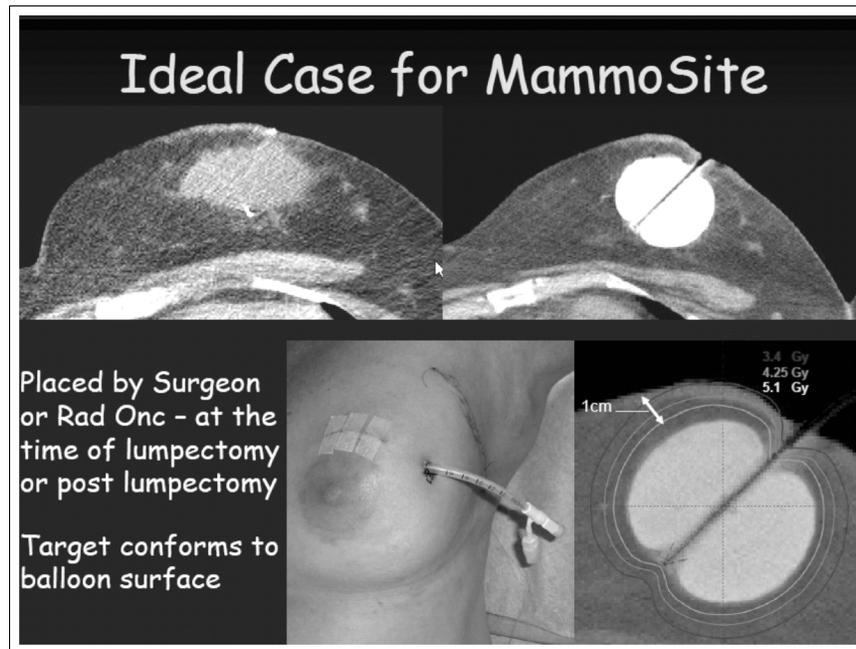
pueden ser mayores. Otra desventaja es la fibrosis, puede ser más significativa con estas fracciones mayores, especialmente con la técnica de haz externo que se utiliza para tratar un volumen grande de mama; hasta un tercio de la mama recibe la dosis completa. Y lo que es más importante aún, es que faltan datos a largo plazo, prospectivos. Además, como dijo el Dr. Julian, en las pacientes con ganglios positivos, donde se podría derivar el beneficio de tratar la axila con la radiación total, cuando hacemos radiación parcial no llegamos a la axila.

Entonces los datos piloto parecen promisorios. El seguimiento es un poco corto y no podemos llegar a una conclusión definitiva. De los datos *randomizados* definitivos, como los que se están haciendo ahora con el NSABP y los otros estudios que hemos visto en el mundo, estamos esperando sus resultados.

De cualquier manera actualmente no tenemos demasiados datos provenientes de estudios *randomizados* de lo que vemos con la radiación parcial. Se imaginan que si el cirujano puede ver

la enfermedad microscópica y sacar el tumor y las micrometástasis, no habría que tratarla. Pero en general vemos que hay enfermedad subclínica que quizás el cirujano no vio que está fuera del lecho tumoral. El concepto de la irradiación parcial es justamente aplicar un tratamiento a esa enfermedad microscópica subclínica que presuntamente está cerca del lecho tumoral, con algo de radiación. Entonces, si se pudiese aplicar una dosis de radiación que elimine esa enfermedad subclínica microscópica, es la idea.

Las técnicas originales fueron braquiterapia con multicatéter, como se ilustra en el Cuadro 3, donde pueden ver que se colocan múltiples catéteres en el lecho tumoral. A la derecha se observa la tomografía computarizada mostrando el lecho tumoral. Se pueden cargar estos catéteres con fuentes de radiación y aplicar la dosis adecuada. Ésa era la técnica original utilizada para tratar la mama en forma parcial. No era una técnica fácil de usar, se requería mucha maestría por parte del radioterapeuta y del cirujano que participaba en el procedimiento. Tampoco era



Cuadro 4

muy cómodo para las pacientes en cuanto al procedimiento en sí, con bastantes incomodidades con múltiples catéteres.

Hace aproximadamente 10 años, se aprobó el MammoSite. Eso cambió el concepto, porque se podía poner un solo catéter en el sitio de la tumorectomía, lo cual facilitaba mucho el tratamiento para el radioterapeuta, el cirujano y la paciente.

Se diseñó para hacer una técnica intersticial mediante la cual se coloca el catéter en el sitio de la tumorectomía. Es fácil de abordar y fue ampliamente aceptado en Estados Unidos como alternativa. Una dificultad que tiene es que una vez colocado, tiene una sola posición en el medio del balón y es un poco difícil de adaptarlo. A veces, si no se ha dado bien la dosis o si está demasiado cerca de la piel o de la pared torácica, hay que removerlo y volver luego a la radioterapia completa de haz externo. Es un balón que se inserta en el sitio de la tumorectomía, se insufla y luego se aplica ahí la fuente de radiación con la dosis.

En el Cuadro 4 se ve el corte de la mama, donde está el sitio de la tumorectomía, el balón se inserta, se insufla, con un material radiopaco, y se aplica la dosis aproximadamente a 1 cm de la superficie del balón, que debería estar a una distancia adecuada para tratar la cavidad de la tumorectomía.

Desde que salió el MammoSite aparecieron muchas otras técnicas. En el MammoSite tenemos una sola luz y una sola fuente, en el medio. Otras técnicas con otras fuentes, tienen múltiples luces de manera tal que uno puede colocar fuentes en diferentes partes y conformar la dosis. Si está cerca de la piel o de la superficie, uno puede colocar las fuentes más alejadas y de esa manera obtener más flexibilidad para poder aplicar las dosis adecuadas. Todos estos fabricantes han promovido todas estas opciones para irradiación parcial de la mama.

Los estudios fase III están en camino hacia el NSABP, que es muy grande y que todavía estamos esperando (Cuadro 5). El instituto Nacional de Oncología de Hungría también tiene un es-

Phase III Clinical Studies			
Institution/Trial	# Cases	Control Arm	Experimental Arm
NSABP B 39/RTOG 0413	4300	50-50.4 Gy WB +/- 10-16 Gy Boost	(1) Interstitial Brachytx, or (2) MammoSite™, or (3) 3D Conformal EBRT
National Institute of Oncology Budapest, Hungary	258 STOPPED EARLY TO PARTICIPATE	50 Gy WB	(1) Interstitial Brachytx (5.2 Gy X 7) or (2) Electrons (50 Gy)
European Brachytherapy Breast Cancer GEC-ESTRO Working Group	1170 (657) - 9/07	50-50.4 Gy WB + 10 Gy Boost	Brachytherapy Only 32.0 Gy 8 fractions HDR 30.3 Gy 7 fractions HDR 50 Gy PDR
European Institute of Oncology ELIOT	1200 Completed 07	50 Gy WB + 10 Gy Boost	Intra-operative Single fraction EBRT 21 Gy x 1
University College of London TARGIT	1600 (850)- 7/07	WB RT (per center) + Boost	Intra-operative Single fraction EBRT 5 Gy x 1
Canadian Trial RAPID	2128 (>400 - 9/07)	WB 42.5Gy in 16 or 50Gy in 25 +/- 10 Gy boost	3D CRT only 38.5 Gy in 10
Medical Research Council - UK IMPORT LOW	1935	WB 2.67Gy X 15	(1) WB 2.4Gy X 15 PB 2.67Gy X 15 (2) PB only 2.67Gy X 15

Cuadro 5

tudio. Los europeos también están haciendo un estudio. El ELIOT (después voy a hablar del TARGIT y del ELIOT), el de Canadá, que está haciéndose, y el del Reino Unido. Son todos estudios *randomizados*.

Hay muchísimos estudios en curso. El único que se ha completado es el húngaro. El NSABP todas las pacientes elegibles, hasta las que traían 1 a 3 ganglios inclusive, fueron *randomizadas* a mama entera o parcial. Pueden utilizar la forma intersticial (y pocos lo hacen). Menos del 5% usan el sistema intersticial. MammoSite, el 15% al 20%; y más del 70% hacen 3D conformada con haz externo.

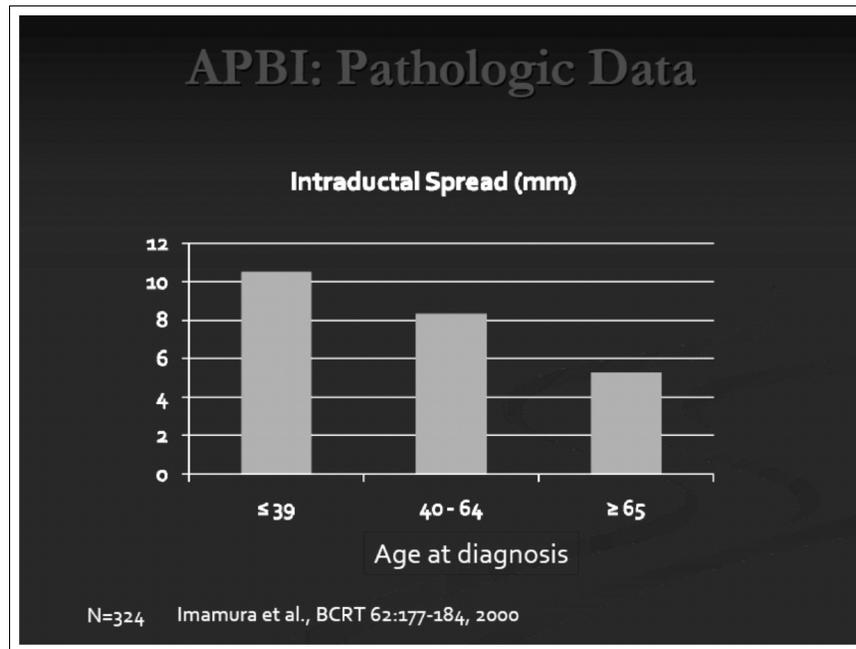
Detrás de cada radioterapia parcial, hay dos

cuestiones: hay que seleccionar las pacientes adecuadas y definir la modalidad óptima para la aplicación de la irradiación.

Como sabemos, el objetivo es toda la mama entera y sólo aplicamos un *boost* al lecho tumoral. Mientras que con la otra técnica se puede ver que sólo aplicamos la radiación al hecho tumoral y al tejido inmediato que lo rodea.

Ha habido estudios de resonancia magnética y de patología, que quizás nos van a decir algo de las pacientes que no son las candidatas ideales.

Los datos de resonancia magnética de la Cleveland Clinic, que tomó las pacientes técnicamente candidatas para el estudio, y menos del



Cuadro 6

5% tenían enfermedad por fuera del lecho tumoral.

Lo que sí encontraron es que las pacientes con histología lobulillar, con enfermedad T2 y con ganglios positivos (18%, 13% y 10%, respectivamente), tenían enfermedad que era de más de 1 cm y con focos ocultos de acuerdo con la resonancia magnética, fuera del lecho tumoral. Esas pacientes se consideran no candidatas para la irradiación parcial. Por otro lado sí tomamos pacientes de más de 70 años, todas tenían enfermedad en el sitio primario y no enfermedad oculta, de acuerdo con los criterios de resonancia magnética.

Otro estudio de patología; en este caso, el grado de dispersión intraductal de las piezas de mastectomía (Cuadro 6). Si el grado de diseminación intraductal era más de 1 cm, no se consideraban como candidatas ideales, porque la dispersión intraductal iba más allá de las limitaciones de la dosis de radioterapia. Por lo tanto, al estudiar estas piezas de mastectomía, vieron que las pacientes más jóvenes (más del 10%) tenían

10 mm o más de diseminación intraductal. Pero a medida que eran mayores las pacientes, el grado de diseminación intraductal era inferior, lo cual sugería que las pacientes más jóvenes no son las candidatas ideales para este tratamiento.

El estudio de Hungría, que es el único que da apoyo a la variación, sólo incluye 258 pacientes con irradiación parcial. Encontraron tasas de recidiva local equivalente del 3,4% vs. 4,7%. Hay problemas con el estudio del Christie Hospital, igual que con el estudio Yorkshire. Ambos tuvieron un seguimiento razonable, pero estos estudios han demostrado tasas de recidiva local mayor, del 19% y 24%; o sea, que son estudios relativamente pequeños. Estamos esperando los resultados del NSABP, y también de los otros, para ver si la irradiación parcial es aceptable.

El estudio de Hungría ya tenía enfermedad T1N0 de grado bajo o intermedio, márgenes negativos, sin histología lobulillar. También tenían control local equivalente 4,7 vs. 3,4; y concluyeron que la radioterapia parcial de la ma-

APBI: Treatment Methods

- Interstitial brachytherapy
- Balloon-based brachytherapy
- External beam-based

Delivery Modality	# Patients	Average F/U years
Interstitial Brachytherapy	1,321	5.4
Mammosite Brachytherapy	1,787	2.3
EBRT/3D conformal	319	1.0

Smith et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys 74:981-1001, 2009

Cuadro 7

ma puede ser razonable en algún grupo de pacientes.

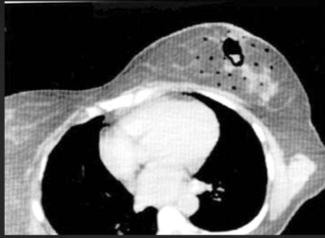
Los métodos de tratamiento son: braquiterapia intersticial (en ese caso tenemos el mayor número de pacientes) y el seguimiento más prolongado (Cuadro 7). Con MammoSite tenemos

más pacientes, pero con seguimiento más breve. Por supuesto, el 3D conformado, donde tenemos el menor número de pacientes y el seguimiento más breve.

En la braquiterapia intersticial, el Cuadro 8 muestra el estudio clave de William Beaumont.

APBI: Interstitial Brachytherapy

Key Study
William Beaumont
N=199
82% stage I
100% negative margins
10-yr in-breast recurrence: 3.8%
Excellent/good cosmetic outcome: 99%



Vicini et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys 68:341-346, 2007

Cuadro 8

External Beam Toxicity (Using 385 twice daily over 5 treatment days to 3850)

- 34 Patients treated with 385 BID to 3850
- Used IMRT and Breath Holding as opposed to 3-D Conformal and Free Breathing which may “Feather” the dose slightly
- “Unacceptable” Cosmesis in 7 Patients



Jagsi et al. Int J. Rad Onc Biol Phys, 2010

Cuadro 9

La tasa de recidiva 3,8% a 10 años y excelente estética. Pero esta técnica no se usa ampliamente por su dificultad de ejecución y para soportarla.

La braquiterapia intersticial tiene como limitaciones que es invasiva, hay riesgo de infecciones, es operador dependiente.

El estudio clave ha sido el ASBS Mammo-Site Registry con 1.500 pacientes. La mayoría anduvieron muy bien, con bajas tasas de recidiva a 5 años y un 94% de buen resultado cosmético. Las limitaciones nuevamente son que es invasivo, riesgo de infecciones y seroma, Si el tumor está muy cerca de la superficie o la pared torácica, quizás haya que sacarlo porque no se logra una buena distribución de las dosis.

En el menor número de pacientes el seguimiento más breve se tuvo con haz externo. Al aplicar esta técnica se utilizan múltiples variaciones de haz externo, pero se trata de un volumen mayor. Con el Mammosite o con los intersticiales, los volúmenes son menores, mientras que con el haz externo tratan hasta un tercio de

la mama. Eso podría ser bueno, en cierta manera, porque están tratando más enfermedades microscópicas; pero la inquietud es que están tratando con dosis más altas y puede haber más complicaciones.

Las limitaciones observadas son que el seguimiento es muy breve, hay dudas respecto a la configuración del blanco y aumento de la dosis integral, que es un tema de inquietud. Esto ha sido reportado por lo menos en dos estudios, uno de la Universidad de Michigan donde vieron algunas pacientes que se trataron con 3D conformado muy estrecho sosteniendo la respiración, y lo hicieron con la 385 BID varias veces por día y después vieron estética subóptima con fibrosis (Cuadro 9).

Por otro lado, el Dr. Julian, en el grupo del NSABP, donde la mayoría de las pacientes se tratan con haz externo, está viendo complicaciones que están en el orden del 1% a 5%. Entonces, todavía está por verse si ha sido problema para algunas pacientes y estamos esperando resultados mayores. Pero la dosis mayor diaria y



Cuadro 10

los volúmenes más grandes, teóricamente por lo menos podrían contribuir a estos resultados estéticos subóptimos.

Otra técnica es la ELIOT, de Veronesi, que ha propuesto y se ha utilizado muchísimo en Europa, electrones intraoperatorios con una sola dosis.

Recientemente reportaron, no en un estudio *randomizado* sino en algunas pacientes de otro estudio *randomizado*, con buenos resultados, con una sola aplicación de 21 Gy intraoperatoria, con un seguimiento de 36 meses, con buena tasa de recidiva local y estética aceptable.

TARGIT es otro estudio consistente en una fuente de kilovoltaje que se aplica intraoperatoriamente en el lecho tumoral y una máquina de bajo voltaje que aplica una dosis de 20 Gy en la superficie, pero sólo de 5 a 7 Gy a 1 cm (Cuadro 10). Este estudio *randomizó* intraoperatorio *versus* estándar y a los 4 años tuvieron 6 recidivas locales, muy poco, y toxicidad aceptable.

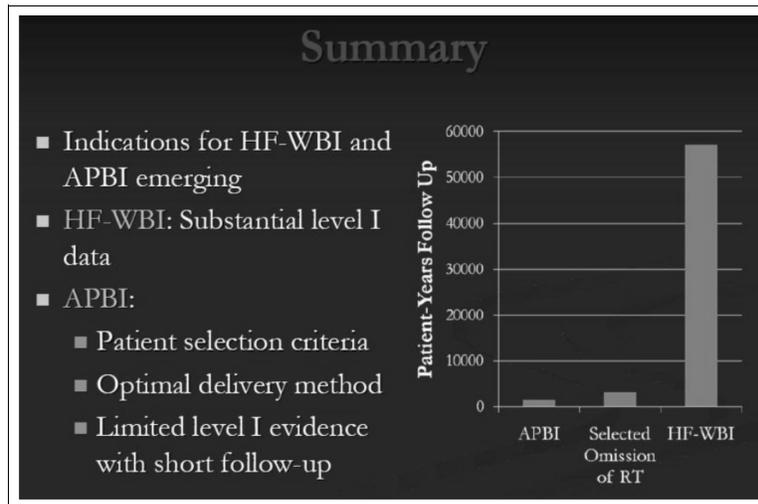
El tema con respecto al TARGIT es que el seguimiento es bastante corto, hay pocas tasas de recidiva local en ambos grupos, menos de lo

que uno esperaría. La dosis de radiación es extremadamente pequeña, 500 cGy en una sola dosis. Se compara con los otros métodos que se utilizan (estamos hablando de dosis tres o cuatro veces superiores) o en el ELIOT, que dan 2.100 cGy en una sola fracción *versus* 500 cGy a 1 cm. Es decir, una dosis bajísima que no parece que fuera a controlar la enfermedad; sin embargo, los resultados son positivos. Estamos esperando el seguimiento.

ASTRO ha definido tres grupos, un grupo adecuado, uno precautorio y uno no adecuado para pacientes consideradas para radiación fuera de un estudio. El adecuado es el que es improbable que haya beneficio de mama entera; el otro en el que se ha probado un beneficio y que hay datos limitados; y el inadecuado es el que no hay datos.

El grupo adecuado son las pacientes mayores de 60 años, ganglios negativos, con patologías muy favorables. En ellas consideraríamos aplicar radiación fuera de un estudio.

Por supuesto en el grupo adecuado todas las pacientes deben aconsejarse con respecto a las



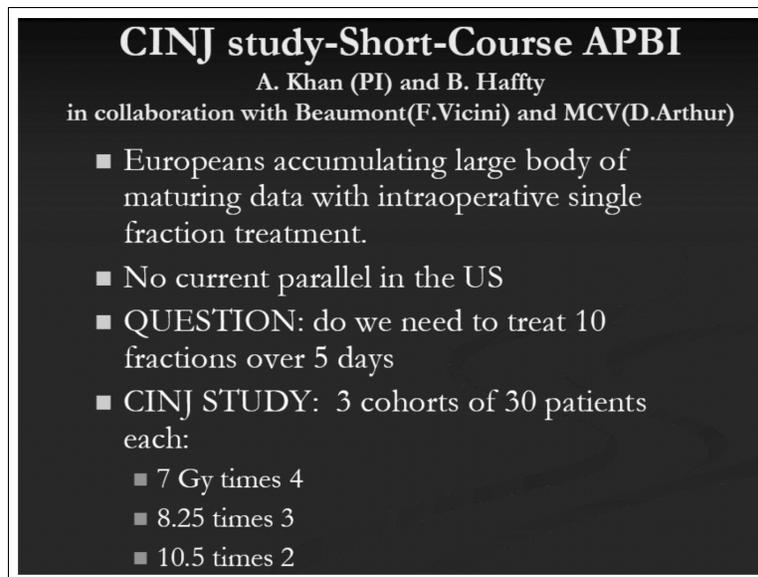
Cuadro 11

altas tasas de recidiva que no se observan con radioterapia a la mama completa. Si tienen más de 70 años, con características favorables, la omisión de la radioterapia es aceptable en este grupo.

En resumen, las indicaciones para irradiación de mama entera y parcial están surgiendo. Para la mama entera y posfraccionada, hay aho-

ra bastante evidencia para considerarla aceptable (Cuadro 11). La radioterapia parcial debe ser tomada con cautela, especialmente en un estudio.

Es improbable que veamos compromiso en la sobrevida si seleccionamos cuidadosamente a las pacientes, pero es importante seguir monitoreando los resultados de los estudios que están



Cuadro 12

en curso y alentar a las pacientes a que se enro- len en estos estudios.

No hay evidencia de comprometer el control tumoral. La selección de las pacientes es clave. A las pacientes no adecuadas, se les puede ofre- cer un tratamiento parcial pero solamente en un protocolo. El grupo con cautela debe entender las limitaciones. Se alienta ofrecer radioterapia parcial a las pacientes en los estudios.

Tenemos un estudio en nuestra propia insti- tución (Cuadro 12). Estamos usando un dispo- sitivo para conformar la dosis; estamos inten- tando tratar las pacientes, en 2 o en 1 día, en lugar de 5 días. La primera con 7 Gy en 4 veces. Hay que esperar 6 meses para que no haya pro-

blemas. Después con 8,25 Gy en 3 veces; y des- pués 10,5 Gy en 2 veces, en los próximos 2 a 5 años.

En resumen, yo creo que la radioterapia par- cial debe usarse para algunas pacientes fuera de protocolo, si corresponden a la categoría de adecuadas. Pero todavía hay muchas preguntas sin responder. La radioterapia con balón produ- ce excelentes resultados. Los resultados de un solo lumen tienen sus limitaciones, pero se han superado con los dispositivos multilumen. Aun- que parece efectivo, hasta que haya más datos preferimos sólo la radiación parcial en protocolo y tratar de responder las preguntas con respecto al hipofraccionamiento.