

PLANIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO RADIANTE EN CÁNCER DE MAMA PASADO, PRESENTE Y FUTURO

Lori J. Pierce

Voy a hablar acerca de la planificación de la radioterapia para la mama; pasado, presente y futuro. Dónde estamos parados en este momento, dónde hemos estado y hacia dónde nos dirigimos. Confío en la radioterapia, y creo que después de esta exposición los voy a poder convencer de que ustedes también confíen en ella.

Hemos considerado bastante el tema de cómo planeamos la radiación. Cada paso a lo largo del camino, ha sido una necesidad clínica. Un cambio en nuestra dirección ha sido pedido por algo; tuvimos que adaptarnos a los nuevos cambios en la tecnología y la biología en radioterapia, que la clínica y las pacientes requerían.

Entonces, si vamos a mirar la evolución del tratamiento de radioterapia y su planificación, hemos evolucionado en el sistema de aplicación de tratamiento, y también acerca de las definiciones de los blancos y la tolerancia de los tejidos normales. Hemos modificado las técnicas que utilizamos, y a través de estas modificaciones, alcanzamos los objetivos terapéuticos para tener mejores resultados en las pacientes.

Cuando ustedes miran adónde hemos estado, en términos de la aplicación del tratamiento, vemos muchos de los equipos muy antiguos (como el ortovoltaje) que estaban limitados en la dosis que podíamos aplicar, por la toxicidad cutánea que presentaban. Después esto evolucionaba al betatrón, donde teníamos limitaciones de acuerdo al campo que se podía administrar. Posteriormente llegamos al cobalto, acá tenía-

mos dificultades con las dosis que entregábamos por el daño cutáneo, y el efecto del borde (de eso tenemos todos conocimiento). Por último, llegamos al Linac, esto es lo último que tenemos.

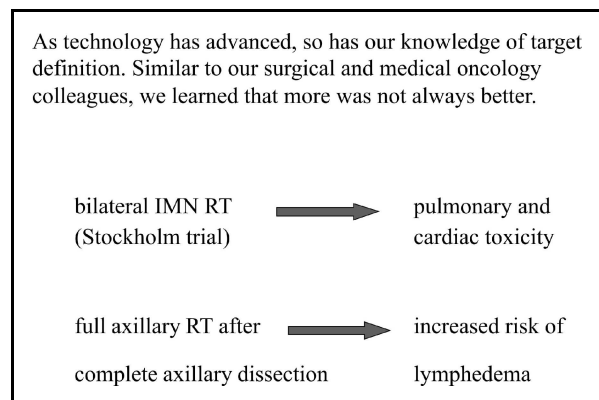
Tenían falta de flexibilidad en cómo la paciente podía ser tratada, y todos los ajustes o las adaptaciones eran manuales; pero creíamos que era el mejor. Hoy en día tenemos muchas mejores maneras de aplicar el tratamiento que estas técnicas.

Por supuesto que ahora tenemos tratamientos que se aplican controlados por computadora, donde se puede mejorar el modo de aplicación de la radioterapia. Hacer una terapia de tipo conformada; adaptar estos rayos para crear una distribución de dosis que se adapten al blanco que queremos tratar, y conformar esto en un plano de tres dimensiones para hacer llegar la dosis al blanco o al objetivo y dañar el resto del tejido lo menos posible.

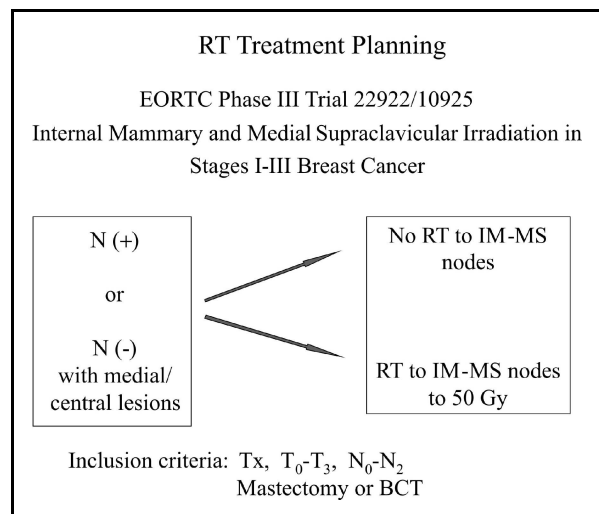
Como hemos avanzado con la tecnología, nuestro conocimiento de lo que tenemos que tratar sobre los objetivos o blancos, también ha avanzado. Hemos aprendido muchísimo a lo largo de diferentes estudios clínicos muy exitosos. De nuestros colegas hemos aprendido que no siempre tratar de más es mejor, y hay algunas lecciones que hemos incorporado.

Sabemos que no es mejor tratar de modo bilateral, porque esto no va a mejorar la supervivencia, pero puede producir toxicidad cardíaca y

Professor, Department of Radiation Oncology.
University of Michigan Comprehensive Cancer Center.



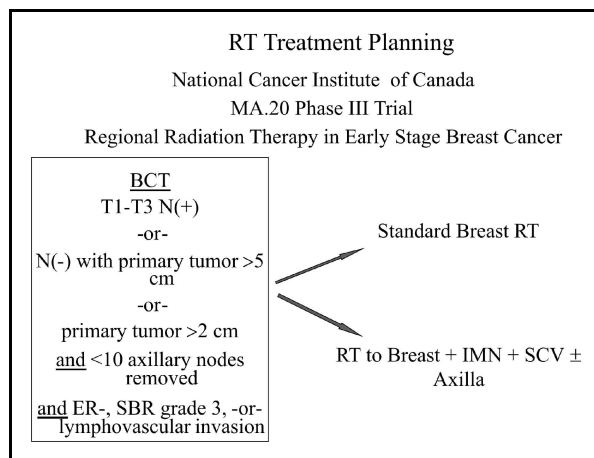
Cuadro 1



Cuadro 2

pulmonar. Sabemos que aplicar una radiación a la axila completa, después de la resección, aumenta el riesgo de linfedema (Cuadro 1).

Una vez que aprendimos esto, continuamos profundizando con la ayuda de estudios *randomizados*. En el Cuadro 2 se observa un estudio que todos ustedes deben conocer, el de EORTC, que fue completado y estamos esperando los resultados. Es un estudio donde las pacientes fueron tratadas con conservación de la glándula mamaria *versus* mastectomía. Los ganglios eran positivos o negativos. La *randomización* fue para recibir o no radioterapia regional. Acá nos dimos cuenta que aumentar los campos de recep-



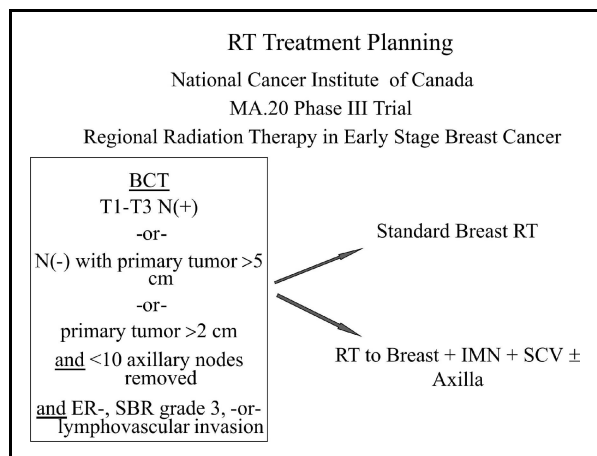
Cuadro 3

ción de la radiación no aumentaba la sobrevida de las pacientes.

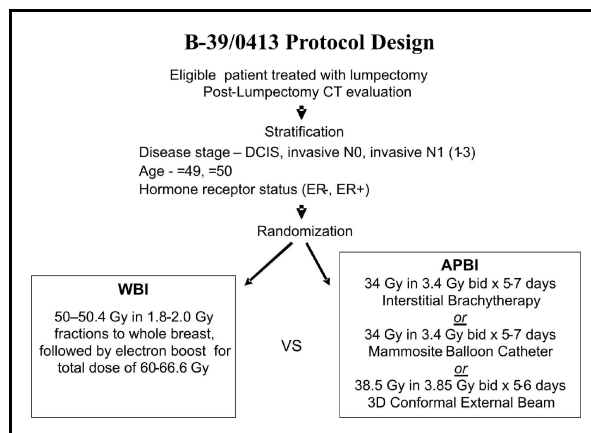
De modo similar, tenemos otro estudio que fue llevado a cabo por el Instituto Nacional de Cáncer en Canadá, que también fue apoyado por el NCI de Estados Unidos (Cuadro 3). Esto fue completado y fue hecho en pacientes que tenían conservación de la glándula mamaria; los resultados fueron los mismos. La pregunta era si la irradiación de la mamaria interna y supraclavicular agregaba algún tipo de beneficio para las pacientes. La respuesta fue que no les aumentaba la sobrevida por recibir una radiación extra en estas localizaciones ganglionares.

Cuando hablamos de la mama completa, de toda la glándula mamaria, se trata de la mastectomía con o sin radiación (Cuadro 4). Por supuesto que todos estos estudios *randomizados* incluyeron la radiación de toda la glándula mamaria, y en estos estudios clínicos sabemos que la radiación reducía la recurrencia del tumor intramamario, y por supuesto, esto se traduce en una mayor sobrevida.

Conociendo esto, ¿podemos hacer un corte y dar una radiación un poco más limitada, sólo a la región del tumor? Por supuesto esto se está estudiando de manera muy activa en diferentes estudios clínicos. En Estados Unidos están viendo la radiación residual o de la región residual



Cuadro 4



Cuadro 5

Institution/Trial	# Cases	Control Arm	Experimental Arm
NSABP B 39/RTOG 0413	4300 (>3200 - 9/08)	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 (Aug 08 – 969)	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	50 Gy WB + 10 Gy Boost	Intra-operative Single fraction EBRT 21 Gy x 1
University College of London TARGIT	1600 (>1300) - 9/08	WB RT (per center) + Boost	Intra-operative Single fraction EBRT 5 Gy x 1
Canadian Trial RAPID	2128	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

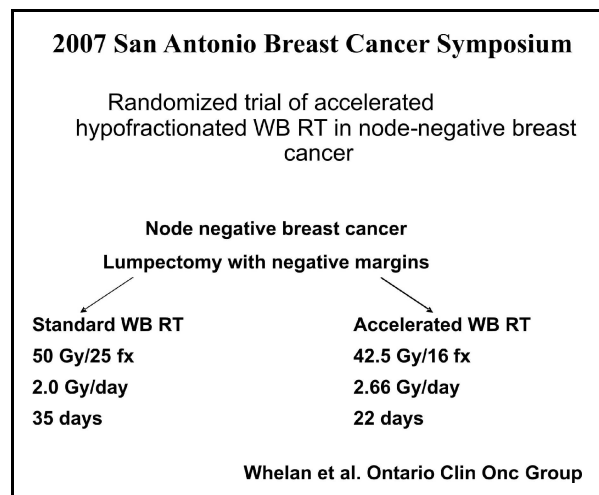
Cuadro 6

de la glándula mamaria, una vez resecado el tumor con un rayo externo (Cuadro 5). Esta es una alternativa segura y hasta que tengamos la respuesta a esta pregunta, creo que el APBI es una buena opción.

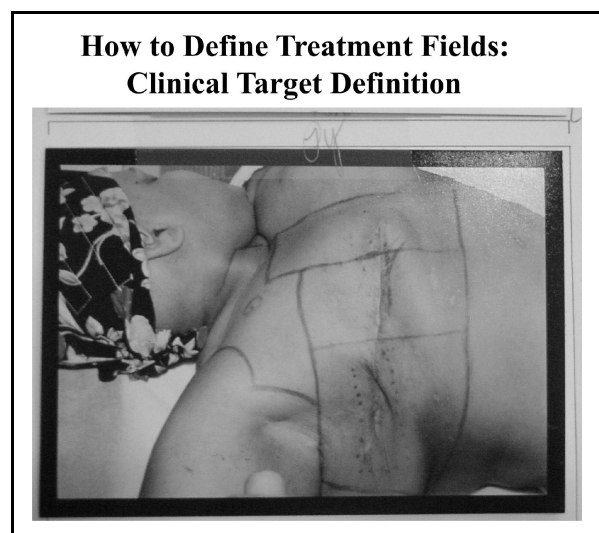
A lo largo de todo el mundo vemos que aparecen otras preguntas, al ver toda la cantidad de estudios clínicos que están siendo completados o en progreso (Cuadro 6). Una vez que terminen

vamos a tener las respuestas.

También seguimos aprendiendo de qué modo dosificar toda la glándula mamaria. El Cuadro 7 muestra un estudio clínico del Dr. Whelan (también hay estudios del Reino Unido) que se ha centrado en la posibilidad de dar cursos completos a toda la glándula mamaria en cursos cortos *versus* otros de 5 ó 6 semanas. En este estudio las pacientes tenían ganglios negativos,

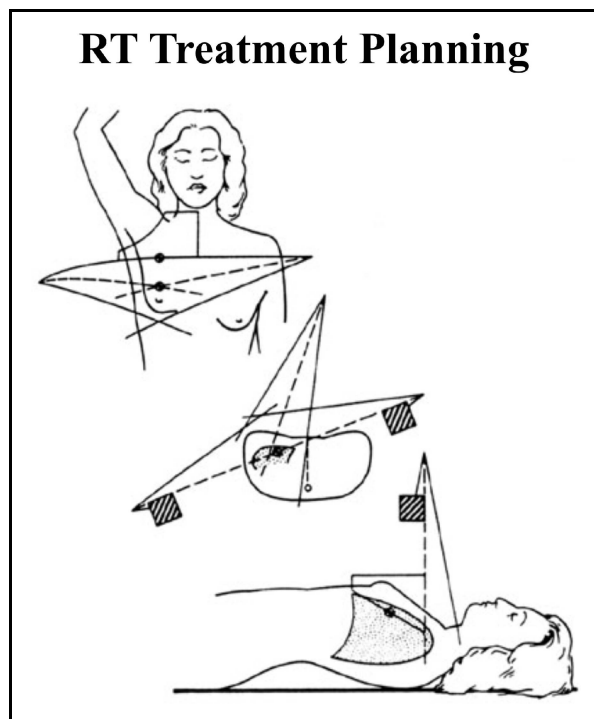


Cuadro 7



Cuadro 8

todas con márgenes negativos y fueron *randomizadas* a la glándula completa con fraccionamiento extendido *versus* 16 fracciones en un curso corto. Este estudio fue presentado en San Antonio y pronto va a estar publicado. Los datos preliminares con un seguimiento de 12 años, no muestran una diferencia significativa en la sobrevida, en la recurrencia, ni en toxicidad de la glándula mamaria. Entonces, creo que ahora que tenemos resultados a largo plazo de este estudio clínico, vamos a estar centrados en la tera-



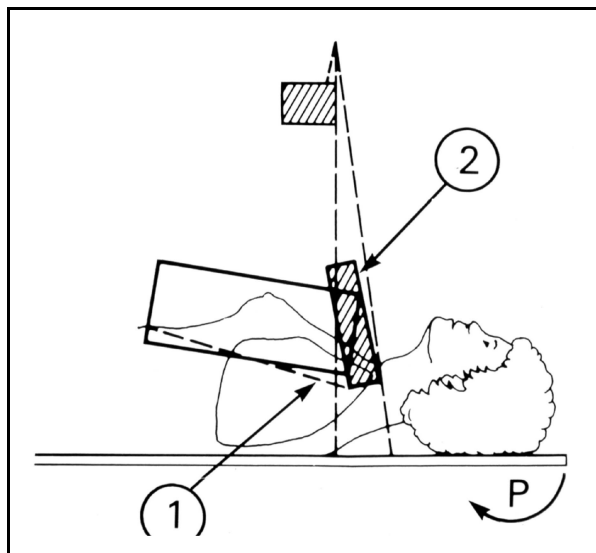
Cuadro 9

pia fraccionada, ya que muchas instituciones en Estados Unidos están ofreciendo esta opción.

También hemos aprendido el modo de definir los campos de tratamiento, en lo que se refiere a la definición clínica *versus* la radiográfica. En el Cuadro 8 se observa una imagen muy clásica, que quiero agradecer a la dirección del M. D. Anderson, que muestra alguno de los campos que utilizan ellos desde hace muchos años, donde se dibujaban estos campos sobre la paciente, basados en marcas clínicas.

Por supuesto que hemos evolucionado, en la definición de blancos clínicos y radiográficos, con el advenimiento de nuevos planes de tratamiento y nuevos equipos, y entonces ahora se puede sacar una foto de la glándula mamaria y definir el campo a tratar.

Con esta planificación se hizo muy importante poder ajustar estos campos. Hay un trabajo de 1988 (*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9(2): 263-70) que nos explica de qué modo hay que estudiar estos campos.



Cuadro 10

Whole Breast Radiotherapy				
Rates of IBTR in Recent NSABP Node Negative Adjuvant Trials				
Node-Negative Protocol	ER status	# Risk	Median time on study (months)	10-year cumulative IBTR (%)
B-13 No chemo	ER-	119	213.2	15.3
M → F		116	213.4	3.5
B-14 Placebo	ER+	534	211.6	11.0
Tamoxifen		530	211.8	3.6
B-19	ER-	389	171.1	6.5
B-20	ER +	1027	156.9	4.7
B-23	ER -	1084	119.6	4.3
Total		3799	166.2	6.0

Wapnir et al. ASCO abst, 2005

Cuadro 11

El Cuadro 9 muestra los campos tangenciales, una región supraclavicular, y el campo que tiene que ser hecho de modo muy efectivo. En el Cuadro 10 se observa cómo calcular los ángulos para poder delimitar este campo tan preciso de tratamiento, al que estamos haciendo mención. Ustedes podían minimizar de este modo la plejía braquial que se podía ocasionar después del tratamiento.

Con estas planificaciones de tratamientos se utilizaron simuladores y nos ha ido bastante bien. Ha habido algunos planeamientos de tipo

Whole Breast Radiotherapy						
Rates of IBTR in Recent NSABP Node Positive Adjuvant Trials						
Rates of IBTR After Lumpectomy						
Protocol	B-15	B-16	B-18	B-22	B-25	Total
No. of patients at risk	624	340	210	596	899	2,669
Median time on study, yrs.	16.5	16.7	12.6	13.0	10.2	13.0
IBTR %						
Patients with IBTR	12.2	6.5	11.0	10.7	8.2	9.7
3-yr cumulative IBTR incidence	6.1	1.2	4.8	4.2	3.8	4.2
5-yr cumulative IBTR incidence	7.7	2.4	6.7	6.4	5.9	6.1
10-yr cumulative IBTR incidence	10.0	4.8	9.1	10.1	8.3	8.7

Wapnir et al. JCO, 2006

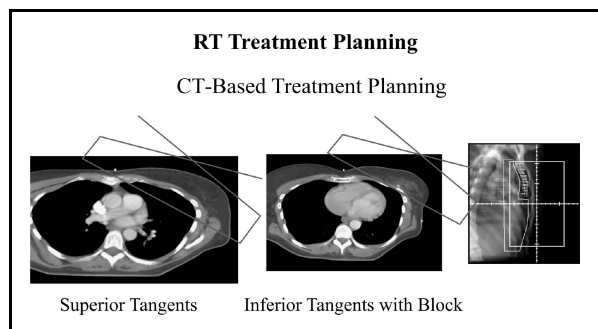
Cuadro 12

bidimensional. En el Cuadro 11 se pueden ver los estudios que los reflejan, que son de NSABP, y muestran que en las pacientes con ganglios negativos un 6% tenía tumor luego de 10 años; entonces; el control local/regional había sido excelente.

Se puede ver nuevamente en el Cuadro 12 que el control local/regional a los 10 años fue de 8-9%; por lo tanto, tenemos buenas tasas de control local/regional, teniendo un planeamiento bidimensional.

También sabemos que podemos mejorar esto, cuando hablamos de la toxicidad del tejido normal, si tenemos mejores planificaciones para los tratamientos de las pacientes. Pasamos a los tratamientos basados en la tomografía computarizada, donde se pueden delimitar los campos como muestran las imágenes del Cuadro 13. Por ejemplo, en la mamaria interna, donde queremos poder delimitar el campo del corazón, se pueden acomodar de alguna manera los campos de tratamiento. No puedo pensar en otra razón más importante para utilizar este tipo de tratamiento.

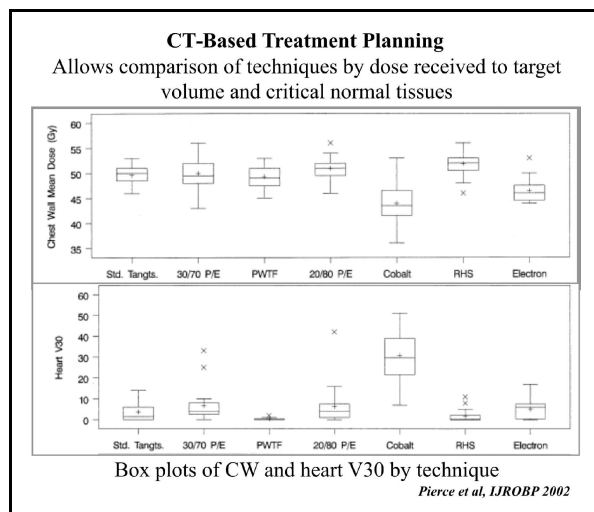
Con la planificación de tres dimensiones, tenemos la posibilidad de variar la orientación de los rayos. El Cuadro 14 corresponde a un artículo que escribimos hace un par de años. Se pueden ver las diferentes disposiciones que tuvimos que adoptar para lograr la mejor cobertura, la

**Cuadro 13**

más óptima, para el plano que queríamos tratar. En el cuadro se ilustra la cobertura del tejido a tratar y la exclusión de todo el tejido normal, para no dañarlo.

Con el planeamiento tridimensional tenemos más certeza para lograr acercarnos a los ganglios regionales de la zona que queremos tratar. En un artículo que publicamos hace varios años entre las regiones supraclaviculares e infraclaviculares, los ganglios supraclaviculares no se ven fácilmente en una tomografía computarizada, a no ser que estén agrandados. Pero sabemos dónde están estos ganglios, porque lo hemos aprendido en las disecciones cadavéricas; entonces, sabemos precisamente dónde están, los podemos identificar con respecto a estructuras que ya están identificadas (por ejemplo, grupos musculares que identifica la tomografía computarizada), en consecuencia podemos marcar las zonas donde deberían estar estos ganglios. Esto es importante, porque de este modo podemos estar planeando la irradiación de ambos campos mencionados. Si pueden identificar dónde están estos ganglios, pueden pasar al campo de la radioterapia esta información y armar los bloques, como para irradiar el tejido que necesita ser irradiado y dejar del otro lado todo el tejido normal, que no tiene que recibir el daño de la radioterapia.

También nos permite ser bastante más precisos en tiempos de cómo se entrega la dosificación y la dosis que se aplica a estos ganglios. Sin esta planificación, tenemos dosis que van en

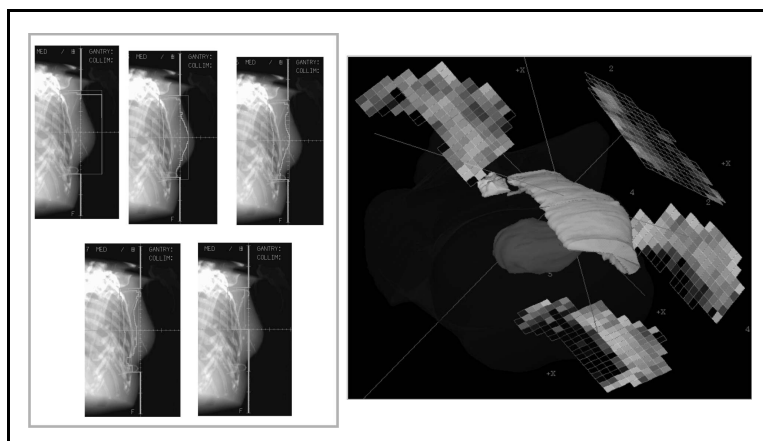
**Cuadro 14**

ganglios de hasta 3 cm. Pero hay gente que determinó que estos ganglios supraclaviculares estaban por debajo de los 3 cm. Todos estos ganglios de la región supraclavicular están por debajo de los 3 cm. Al mirar la tomografía e identificar los ganglios, se puede planificar la dosis al nivel apropiado para poder encontrar estos ganglios que queremos irradiar.

El planeamiento con tomografía computarizada nos da la flexibilidad para ver dónde está la región supraclavicular, donde está la cadena mamaria interna; saber dónde queda el corazón, dónde está el plexo braquial y acomodar los campos para que las dosis lleguen al lugar adecuado y queden excluidos todos los tejidos normales, para no dañarlos.

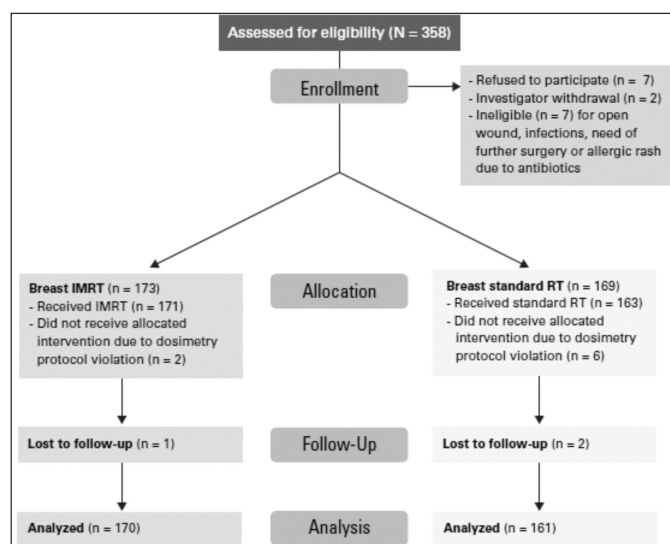
Algo importante de la planificación tridimensional es que los rayos pueden ser planos. Se puede "afeitar" de cierta manera los distintos planos y entregar estos rayos que son uniformes tanto en nivel como en intensidad.

Así llegamos a hablar de la IMRT o terapia de radiación de intensidad modulada. Para asegurar que ustedes entienden de qué se trata, esto significa eliminar la dependencia y aplicar un patrón de intensidad variable para dar mayor intensidad y flexibilidad a la región que queremos tratar.



Cuadro 15

Canadian Multi-Center Randomized Trial of IMRT vs. 2D to Reduce Acute Radiation Dermatitis



Pignol et al. JCO, 2008

Cuadro 16

En el Cuadro 15 tenemos dos imágenes diferentes que muestran la IMRT y cómo se aplica, son múltiples segmentos que varían, son bastante distintos, pero están tratando el mismo blanco. Si se suman todos estos campos, van a estar tratando toda la glándula mamaria, pero siendo

capaces de variar la intensidad que llega a cada uno de los campos. Esto es actualmente lo que estamos utilizando en la Universidad de Michigan para IMRT en la glándula mamaria. Se puede ver que los rayos tienen distintos patrones de intensidad. Si se los suman a todos, se tiene la

RT Treatment Planning for Breast Cancer	
Intensity-Modulated Tangential Beam Irradiation of the Intact Breast	
<u>Memorial Sloan-Kettering</u>	
<u>Inverse Planning Algorithm</u>	
• Defined dose homogeneity constraints for breast • Defined dose and/or dose-volume constraints for critical organs	
<u>Results</u>	
• Maximum dose in superior and inferior aspects of breast decreased by 3 - 5% with IMRT • Maximum dose in region of coronary arteries decreased from 110% to 103% with IMRT.	
Hong et al. IJROBP, 1999	

Cuadro 17

distribución exacta que se quiere, de acuerdo al blanco a tratar.

No hay dudas que cuando uno mira la IMRT *versus* la bidimensional, existe mucha más homogeneidad de las dosis (en términos de distribución de las mismas), con IMRT. La pregunta es, si esta diferencia que se ve en las imágenes, se traduce a las diferentes pacientes. Tenemos que analizarlo para poder tener una respuesta.

El Cuadro 16 ilustra una comparación de IMRT *versus* bidimensional.

El primero es un estudio de Canadá, que mostraba la dermatitis aguda por radiación, e involucró aproximadamente a 350 pacientes que fueron *randomizadas* a IMRT (utilizando los segmentos) *versus* la radioterapia estándar bidimensional.

Ellos mostraron en un análisis de multivariianza, cuando se ven los factores que predicen la toxicidad cutánea aguda, que la utilización de IMRT reducía significativamente este tipo de toxicidad. Hay un estudio (Pignot, et al. *JCO*, 2008) que apoya la utilización de IMRT cuando hablamos de la toxicidad cutánea.

Hay otro estudio en el Reino Unido (Donovan, et al. *Rad and Onc*, 2007) que comparaba nuevamente la técnica bidimensional *versus* IMRT en 300 pacientes. Ellos midieron cursos de tiempo más largos de tratamiento. Lo que bus-

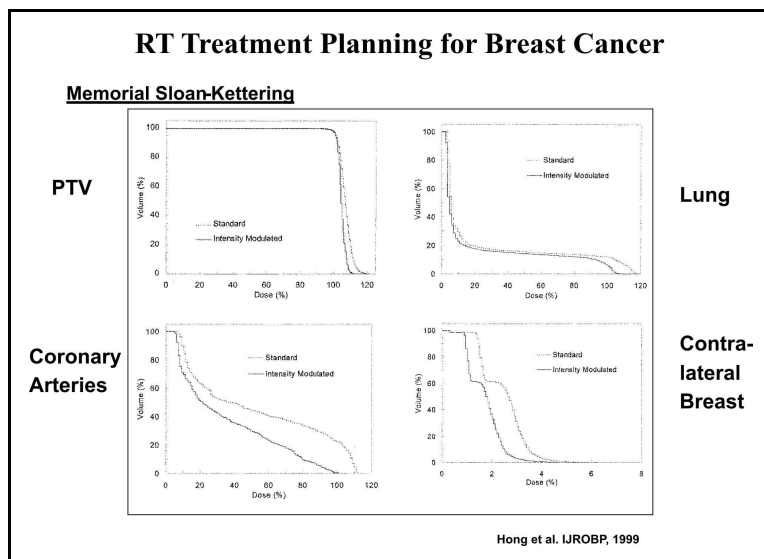
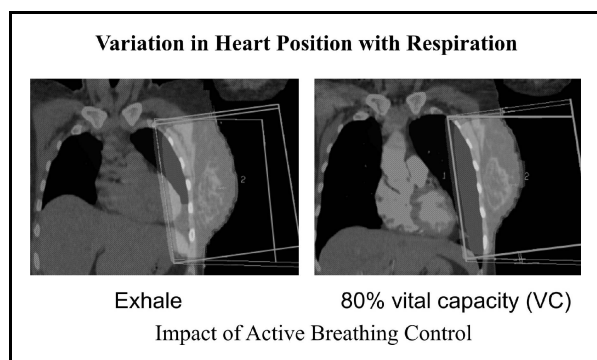
caron era la induración de la glándula mamaria. Observaron si en el pliegue pectoral o en el pliegue inframamario había mayor o menor induración; esto ocurría así, había menos induración en las pacientes con IMRT. Esto es interesante y se refleja en las cifras. Después vieron la satisfacción de las pacientes, las que estaban con la terapia bidimensional *versus* aquellas con IMRT. A pesar de que tenían más induración y más fibrosis, las pacientes no tenían mayor satisfacción con un estudio u otro.

Otro aspecto que quiero mencionar de la IMRT para aquellas instituciones que quieran utilizarla: observen el beneficio potencial que muestra el Cuadro 17, que pertenece al Memorial Sloan Kettering Center. Ellos definieron que había órganos críticos que debían tener dosis definidas o volúmenes de dosis que tenían que ser definidos. Lo hicieron y pudieron mostrar que podían limitar la dosis que recibía la arteria coronaria.

Mirando los gráficos del Cuadro 18 se observa en el correspondiente a las arterias coronarias, que con IMRT había menor riesgo al corazón, comparándolo con los otros estudios. Igualmente no existía riesgo con la radiación hacia la glándula mamaria contralateral, con el método de IMRT.

Cuando observamos el valor de la IMRT, pensamos que es un punto controversial, por lo menos en Estados Unidos. Si comparan la IMRT y lo que cuesta la IMRT frente a la toxicidad cutánea solamente, el riesgo beneficio no sería tan importante. Pero si vamos a hablar de limitar la toxicidad cardíaca y la toxicidad pulmonar, ahí tiene un peso real más importante.

Hemos evolucionado desde la bidimensional a la bidimensional con corrección de pulmones, a la tridimensional con corrección pulmonar; después hicimos tridimensional con 3 segmentos, para tener mejor ajuste de dosis. Llegamos a la IMRT utilizando pequeños rayos, y a la IMRT con 5 ó 9 segmentos. Ahora tenemos mucha flexibilidad en nuestros tratamientos y los

**Cuadro 18****Cuadro 19**

podemos personalizar a las necesidades de cada una de nuestras pacientes.

¿Hacia dónde nos dirigimos, qué tenemos en el horizonte? Hemos aprendido que se puede variar el tejido dentro del campo de acuerdo a cómo respira la paciente. Se pueden utilizar maniobras de respiración para minimizar estas oscilaciones, que pueden alterar el campo que queremos marcar; entonces, tenemos un control de la respiración activa. Se les entrega un aparato, que es un controlador de la respiración activa, donde se ve a la paciente cuando exhala y después con el 80% de la capacidad vital, se

Methods to Minimize Dose to Critical Structures

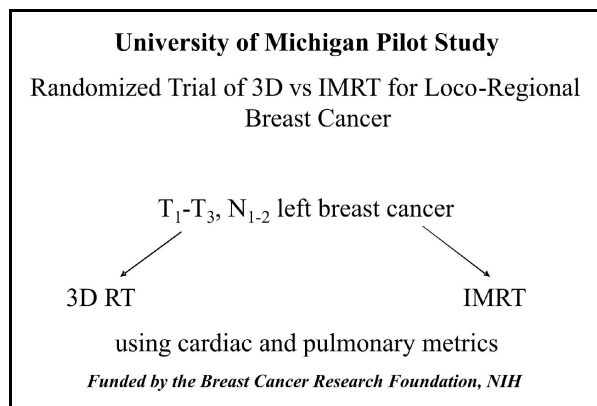
- Active breathing control (ABC)
 - Minimizes motion uncertainties due to breathing
 - Allows for reproducible positioning of targets
 - IMRT with ABC: Improves dose homogeneity, spares normal structures
- Issues relative to ABC:
 - Equipment availability
 - Longer treatment times
 - Patient intolerance
- Question: Are there methods to derive a robust IMRT plan w/o requiring a breath hold technique?

Lin, Pierce, et al. IJROBP 2008

Cuadro 20

desplaza el corazón del campo y se ponen estas imágenes en nuestro plan de tratamiento (Cuadro 19). Entonces, vemos cuál es la variación que va a sufrir la paciente con sus movimientos respiratorios, con sus oscilaciones respiratorias. Luego hacemos nuevamente que tomen una inspiración bien profunda y movemos el corazón del campo.

La utilización de este ABC, según sus siglas en inglés, es importante en aquellas pacientes



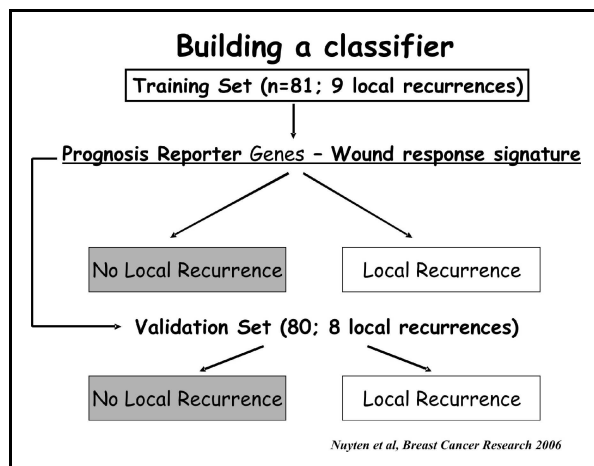
Cuadro 21

que tienen riesgo cardíaco (donde su corazón puede sufrir algún riesgo al recibir la radiación). Los problemas con el ABC es que no todos tienen este tipo de aparato y que además, también le toma más tiempo a la máquina para poder hacer los cálculos. Se pierde tiempo mientras la paciente aprende a inhalar y exhalar, y mientras se prende la máquina. Esto puede consumir más tiempo para nosotros como médicos, así como para la paciente. Hay pacientes que tampoco toleran este aparato (Cuadro 20).

Entonces, estamos tratando de desarrollar un plan con IMRT donde no se tenga que comprar este controlador de respiración activa, sino que se pueda poner esta variación en su equipo y obtener los mismos resultados, sin tener que comprar o utilizar este aparato. A esto lo denominamos aproximación geométrica de distancias múltiples (MIGA). Queremos optimizar la disposición de nuestros rayos, y eso es en lo que estamos trabajando ahora, y calculamos que dentro de unos cinco años vamos a tener todo solucionado.

También estamos progresando con la IMRT *versus* la planificación tridimensional. Hemos hablado de la toxicidad clínica aguda y crónica. La *randomización* fue para la bidimensional *versus* la IMRT. Tenemos bastante flexibilidad con la tridimensional.

Ahora tenemos un estudio clínico que fue hecho a través de la Fundación de Investigación



Cuadro 22

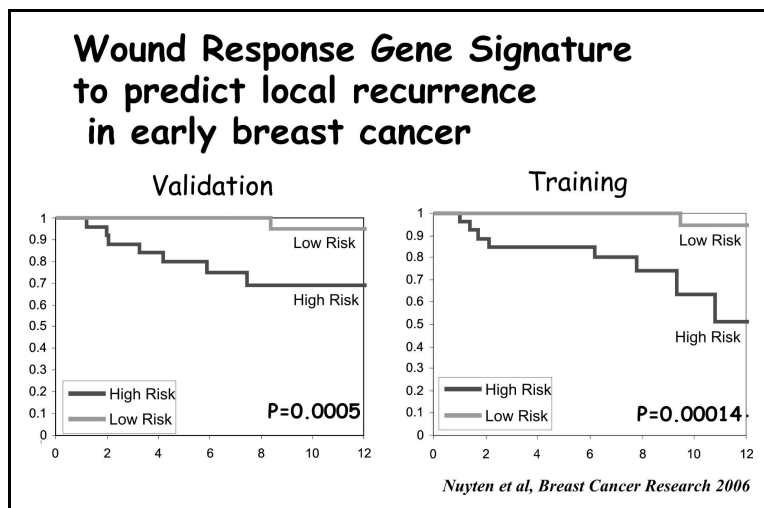
en Cáncer de Mama. Consideramos las pacientes con ganglios positivos, porque donde hay ganglios positivos es más complicado hacer el tratamiento. Entonces, estamos viendo IMRT y radioterapia 3D, vamos a tener datos preliminares en un par de años (Cuadro 21).

También nos estamos centrando en los perfiles genéticos, para que nos ayuden a tomar las decisiones en locales/regionales. Ustedes conocen muy bien el cuadro de los 70 genes, el pronóstico de esos 70 genes. Tenemos los que tienen buen pronóstico, *versus* los que tienen mal pronóstico.

¿Se puede utilizar este perfil genético para la radioterapia? Hay datos de Holanda que hablan de la conservación de la glándula mamaria. Se publicó un artículo, hace un par de años, donde se buscaba un perfil genético distinto. Tenían un set de entrenamiento o de validación, y evaluaban la recurrencia local y la no aparición de recurrencia local (Cuadro 22).

El Cuadro 23 muestra el set de entrenamiento y el de validación, que era de bajo riesgo *versus* alto riesgo. Hablamos siempre de recurrencias locales, no sistémicas.

Lo que están haciendo ahora es un estudio prospectivo. Es la última validación que se está haciendo en pacientes jóvenes que tienen mayor riesgo de recurrencia de enfermedad. Son



Cuadro 23

mujeres menores de 50 años con carcinoma invasivo, con márgenes negativos. La *randomización* fue para una dosis de refuerzo baja *versus* dosis de refuerzo alta (16 Gy vs. 26 Gy). Estos ensayos genéticos son para ver si las que tienen mayor riesgo pueden predecir de algún modo la recurrencia local. Están haciendo esto de manera paralela y van a decidir si el perfil genético nos ayuda, de alguna manera, a hacer la planificación de la radioterapia.

Hemos andado mucho en el camino de la

radioterapia. Hemos visto datos de hace muchos años; pacientes que tenían radiación y que tenían peores resultados en el pronóstico por los efectos deletéreos de la radioterapia. Ahora estamos viendo que la radioterapia reduce la recurrencia de tumor intramamario; también en la sobrevida general, con relación a la conservación de la glándula mamaria y en aquellas pacientes que puedan necesitar una mastectomía.

Y por último, les digo que lo mejor está todavía por venir.