

Toxicidad cutánea a corto plazo de pacientes con cáncer de mama tratados con radioterapia hipofraccionada

(Short-term dermal toxicity of breast cancer patients treated with hypofractionated radiotherapy)

Rolando Loría-Ruiz, Rafael Lengua-Reyes, Erick Palacios-García y Adriana Fondevilla-Soler

Resumen

Antecedentes: reportar la factibilidad y resultados de toxicidad cutánea en una cohorte de pacientes portadores de cáncer de mama, tratados con un esquema de hipofraccionamiento de radioterapia externa, con un manejo multidisciplinario.

Métodos: utilizando un *software* SPSS v18, se realizó un análisis retrospectivo de 299 pacientes (6 H y 293 M), tratados entre marzo de 2009 y diciembre de 2011, en el Instituto Oncológico del Sureste, Murcia, España. La mediana de edad fue de 54 años (rango, 31-89); 145 (48,49%) pacientes con cáncer de mama derecha y 154 (51,50%) de mama izquierda. Con base en la 7ª ed AJCC, la *etapificación* patológica fue: 118 (39,5%) pacientes T1, 114 (38,1%) T2, 43 (14,1%) T3, 11 (3,8%) T4, 5 (1,7%) Tis, 4 (1,3%) Tx; 137 pacientes (45,8%) eran N0, 94 (31,5%) N1, 45 (15%) N2, 20 (6,70%) N3 y 3 (1,00%) Nx. Todos los pacientes se sometieron a RTE con técnica 3D conformada con esquema hipofraccionado de 2,67 Gy/día, en 15 fracciones para una dosis total de 40.05 Gy. Se realizó irradiación electiva a la región supraclavicular en 169 pacientes, con igual fraccionamiento. El 100% de la muestra se sometió a cirugía, el 84,3% recibió quimioterapia (66,21% postoperatoria y 18,1% neoadyuvante).

Resultados: sesenta y siete pacientes (23,1%) presentaron toxicidad cutánea grado 2 al finalizar el tratamiento. No se reportó toxicidad cutánea aguda severa.

Conclusión: el esquema de hipofraccionamiento empleado en cáncer de mama es factible y no ha demostrado incremento en la toxicidad aguda severa a nivel de piel.

Descriptores: cáncer de mama, hipofraccionamiento, radioterapia.

Abstract

Background: To report the feasibility and results of skin toxicity in a cohort of breast cancer patients treated with hypofractionated external-beam radiotherapy and multidisciplinary management.

Methods: We did a retrospective analysis using SPSS v18 software of 299 patients (6 M and 293 F), treated between March 2009 and December 2011 in the Southeast Cancer Institute, Murcia, Spain. The median age was 54 years (range, 31-89); 145 (48.49%) patients with right breast cancer and 154 (51.50%) with left breast cancer. Based on the 7th ed AJCC, pathologic staging was: 118 (39.5%) T1 patients, 114 (38.1%) T2, 43 (14.1%) T3, 11 (3.8%) T4, 5 (1.7%) Tis, 4 (1.3%) Tx; 137 patients (45.8%) were N0, 94 (31.5%) N1, 45 (15%) N2, 20 (6.70%) N3 and 3 (1.00%) Nx. All patients received hypofractionated three-dimensional radiotherapy to total dose of 40.05 Gy in 15 daily fractional doses of 2.67 Gy. Elective irradiation was performed in the supraclavicular region in 169 patients, with the same fractioning. 100% of the sample had surgery, 84.3% received chemotherapy (66.21% postoperative and 18.1% neoadjuvant).

Trabajo Realizado en el Instituto Oncológico del Sureste, Región de Murcia, España

Afiliación de los autores: Instituto Oncológico del Sureste, Murcia, España.

✉rolloria10@costarricense.cr

Fuentes de apoyo: no.

Results: Sixty-seven patients (23.1%) had grade 2 skin toxicity after the treatment. No severe acute skin toxicity was reported.

Conclusion: The hypofractionation schedule used in breast cancer is feasible and has not demonstrated increased acute skin toxicity.

Keywords: Breast cancer, hypofractionation, radiotherapy.

Recibido: 7 de diciembre de 2012

Aceptado: 1 de agosto de 2013

Las radiaciones nos han acompañado desde siempre, pero no fue hasta 1896 cuando *Heri Bequerel* descubre la radiactividad natural. Un año antes, en 1895, *Wilhelm Roentgen* descubre los rayos X, de ahí que en algunos países escandinavos denominen las placas de rayos X como roentografías. Los esposos Marie y Pierre Curie, en 1898, extraen polonio a partir del uranio, y seis meses más tarde extraen el elemento *radium*, de ahí el nombre de la especialidad oncológica “radioterapia” (RT).

Desde su descubrimiento, el *radium* ha sido utilizado en la práctica clínica de los carcinomas de mama. En 1939, Keynes comunica similares resultados en supervivencia, con una menor mutilación en favor de la colocación de agujas de *radium* versus cirugía para estadios tempranos de cáncer de mama.

La radioterapia externa (RTE) con ortovoltaje es utilizada como adyuvancia a la mastectomía desde la década de los 40, con la intención de evitar una recidiva local. El perfeccionamiento de la técnica de tratamiento y dosimetría, un mejor entendimiento del comportamiento radiobiológico y la aparición de equipos con megavoltaje (Cobalto 60) en la década del 50, posibilitaron administrar una mayor dosis al tumor, con menor afectación cutánea¹. El uso de planificaciones en tercera dimensión (3D) y la aplicación de terapias con acelerador lineal, han disminuido durante los últimos 40 años, la toxicidad a órganos sanos como piel, corazón y pulmones. Esto motivó a *Baclesse*, en 1962, a proponer el abordaje conservador del cáncer de mama con tumorectomía y RTE como alternativa terapéutica a la mastectomía radical, recomendación aún vigente.^{2,3}

En la actualidad, el tratamiento con RTE tiene un rol fundamental en el cáncer de mama, al reducir la recurrencia local y aumentar las posibilidades de conservación de la mama.^{4,5} Convencionalmente se planifica un tratamiento de 50 Gray (Gy) a 2 Gy por fracción (fx), en 25 fx aplicadas de lunes a viernes;^{4,5} algunos casos requieren de un refuerzo en el lecho tumoral, entre 10 Gy y 16 Gy,⁶ para una duración promedio de 6 semanas de tratamiento, un tiempo muy extenso para personas mayores o quienes viven lejos del centro de RT.

La comprensión más certera del comportamiento radiobiológico de los tejidos ha permitido postular índices de 2.7 Gy,¹ con la posibilidad de hipofraccionar los tratamientos, lo que disminuye la terapia de 25 a 15 días y aumenta la dosis diaria de 2 Gy a 2,67 Gy.^{5,6}

Este incremento por fracción hizo pensar en un posible aumento en la incidencia de la toxicidad en órganos sanos,⁷⁻¹¹

sin embargo, la puesta en práctica de este esquema de hipofraccionamiento no ha evidenciado un acrecentamiento de efectos adversos ni una disminución en las tasas de supervivencia ni en el control local.¹²⁻¹⁵

Métodos

Se realizó un estudio observacional retrospectivo de 299 pacientes tratados de forma multidisciplinaria por cáncer de mama, entre marzo de 2009 y diciembre de 2011, en el Instituto Oncológico del Sureste (IOSE), en la Región de Murcia, España; 145 pacientes (48,49%) con cáncer de mama derecha y 154 de mama izquierda (51,50%), para valorar la toxicidad cutánea en piel, con esquema hipofraccionado de 40 Gy en 15 días, a 2,67 Gy por fracción, tratadas de lunes a viernes. De las 299 personas estudiadas, 6 eran hombres y 293 mujeres, con edades que oscilaban entre los 31 y los 89 años, con una edad mediana de 54 años (Cuadro 1).

El 100% de la muestra se intervino quirúrgicamente y, según sus factores de riesgo, se sometieron a quimioterapia neoadyuvante o adyuvante. El 84,3% de la población estudiada recibió quimioterapia (66,2% postoperatoria y 18,1% neoadyuvante). Los pacientes tratados firmaron un consentimiento previo a la planificación en 3D. Se empleó un planificador Pinnacle³® versión 8.0m, para la segmentación de los volúmenes y diseño del tratamiento, acorde a los parámetros de la *International Commission on Radiation Units and Measurements* (ICRU), en sus reportes 50 y 63. La terapia se aplicó en acelerador lineal de electrones marca Elekta modelo Precise 151126 y Sinergy Platform 151665, ambos con colimador multiláminas y *electronic imaging portal digital* (EPID). Se irradió toda la mama afectada y, de forma electiva, a la región supraclavicular en 169 pacientes, con igual fraccionamiento. El análisis estadístico se realizó en el programa SPSS versión 18, para sistema operativo Windows. Todas las pacientes fueron tratadas en posición supina sobre cunas alfa con abducción del brazo y flexión del antebrazo del miembro superior ipsilateral a la mama afectada.

La duración total del tratamiento con RTE fue de 15 días (3 semanas). Con base en los criterios del *Radiation Oncology Therapy Group* (RTOG),¹⁶ se establecieron las ponderaciones de toxicidad cutánea posterior a la RTE.⁷ Todos los pacientes fueron clasificados conforme las normas de la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), sexta edición (pacientes 2009) y séptima edición (pacientes después de marzo 2010); 118

Cuadro 1. Edad agrupada		
Rango	Número de pacientes	Porcentaje
30-39	18	6,02
40-49	88	29,43
50-59	85	28,42
60-69	69	23,07
70-79	32	10,70
80-89	7	2,34

pacientes T1 (38,5%), 114 T2 (38,1%), 43 T3 (14,1%), 11 T4 (3,8%), 5 Tis (1,7), 4 Tx (1,3%); 137 pacientes (45,8%) fueron N0, 94 (31,5%) N1, 45 (15%) N2, 20 (6,70%) N3 y 3 (1,00%) Nx. El volumen irradiado se desglosa en el (cuadro 2).

Doce variantes histológicas del cáncer de mama fueron tratadas, con predominio del carcinoma ductal infiltrante (CDI) en el 83% de los casos (cuadro 3).

Posterior a la RTE, los pacientes fueron citados en intervalos de entre 3 y 6 meses para valoración, por un radioterapeuta oncólogo, de la toxicidad cutánea: eritema, telangiectasias, fibrosis subcutánea o atrofia (cuadro 4).

Para la incidencia de toxicidad cutánea, los 299 pacientes se agruparon en 2 brazos separados por la edad: <54 años y ≥54 años.

Resultados

La toxicidad documentada en el IOSE a nivel de piel, indica que 220 pacientes (73,6 %) presentaron toxicidad dérmica grado 1, y en 67 (22%), grado 2 (Figura 1). No se documentó toxicidad grados 3 o 4. Al utilizar el análisis con Chi-cuadrado de Pearson, se determina que la edad no está asociada con la toxicidad cutánea (valor p 0,466, Figura 1).

Discusión

El objetivo es reportar los resultados de toxicidad dérmica en una cohorte de 299 pacientes portadores de cáncer de mama, tratados con un esquema de hipofraccionamiento de

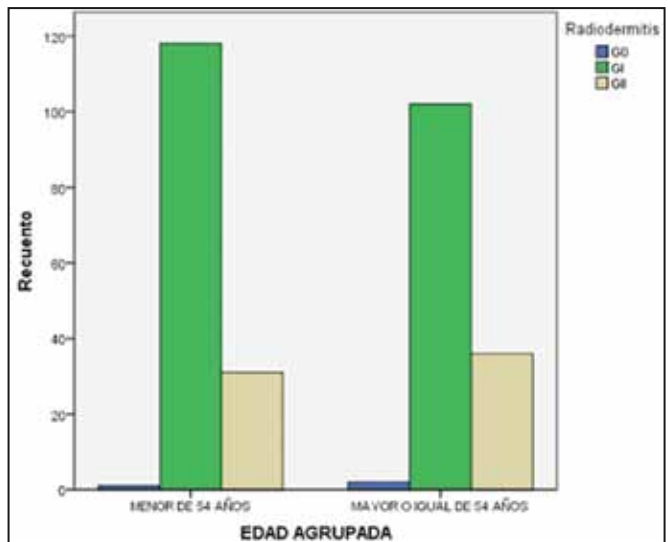


Figura 1. Incidencia de radiodermatitis por grupo de edad, sin diferencia significativa por χ^2 (valor p 0,466)

RTE 3D, entre marzo de 2009 y diciembre de 2011, con un manejo multidisciplinario.

En los últimos 20 años se han publicado varios ensayos aleatorizados con esquemas hipofraccionados con 8010 pacientes,^{3,7-9,12,14,17,18} de ellos, 5 estudios se han convertido en los referentes del hipofraccionamiento en cáncer de mama con RTE^{7,8,9,12,14} (Cuadro 5). La implementación del esquema del hipofraccionamiento en cáncer de mama en el IOSE está apoyada por los datos de estos ensayos fase III, que compararon el tratamiento con RTE hipofraccionada versus RTE de esquema convencional, en mujeres con cáncer de mama.^{2,7,8,14,17,19,20}

El ensayo RMH/GOC¹² aleatorizó 1410 pacientes con cáncer de mama T1-3 N0-1 en tres ramas de tratamiento: 50Gy/25fx, 39Gy/13fx y 42,9Gy/13fx. Con base en un análisis de 158 eventos de recaída local del tumor ipsilateral, se demostró que la sensibilidad estimada de cáncer de mama por fracción de tamaño (valor α/β) es de 4,0 Gy, para cualquier cambio en la apariencia de mama, un valor bajo que permite el hipofraccionamiento sin perjudicar tejidos sanos.

El estudio de Ontario¹⁴ utilizó una cohorte de 1234 mujeres con cáncer de mama distribuidas en dos brazos, y reportó un riesgo de recurrencia local del 6,7% en 612 pacientes tratadas con el esquema convencional de 50Gy/25fx, y del 6,2% en

Cuadro 2. Volúmenes tratados en centímetros cúbicos				
	Vol PTV mama	Vol PTV boost	Vol PTV mama mas gg	corazón D media
Media	727,7992	150,1658	895,255	4,435
Mediana	717	124,6	890,2	3,7
Mínimo	121,5	8,2	119	0,8
Máximo	3224	1796	2075,3	87

Cuadro 3. Histología

Histología	Número de pacientes	Porcentaje
CDI	248	83
CLI	27	9,0
CDIS	7	2,3
Metaplásico	1	0,3
Mucinoso	3	1,0
Papilar infiltrante	3	1,0
Tubular	2	0,7
Pleomórfico	3	1,0
Medular	3	1,0
Micropapilar	1	0,3
Neuroendocrino	1	0,3

(1) = Carcinoma ductal infiltrante. (2) = Carcinoma ductal *in situ*. (3) = Carcinoma lobulillar infiltrante

622 pacientes tratadas con el esquema hipofraccionado de 42,5Gy/16fx, con buen o excelente resultado cosmético.

Dos estudios fase III del Reino Unido, el START A y el START B,^{8,9} aleatorizaron 2236 y 2215 pacientes, respectivamente, con estadije pT1-3 N0-1. El START A utilizó tres brazos: 50Gy/25fx versus 41,6Gy o 39Gy en 13 fx. El START B destinó dos brazos: 50Gy/25fx versus 40Gy/15fx. Ambos estudios reportan baja incidencia de efectos adversos en los brazos de 39Gy versus 50Gy y 40Gy versus 50Gy.

El estudio más recientemente publicado, el UK FAST,⁷ aleatorizó 915 pacientes en tres diferentes esquemas de hipofraccionamiento, todos en 5 semanas: 302 pacientes con 50 Gy (2 Gy/día) en 25 fx en 5 semanas; 308 con 30 Gy (6 Gy/día) en 5 fx en 5 semanas, y un tercer brazo de 305 personas con 28,5 Gy (5,7 Gy/día) en 5 fx en 5 semanas. Los criterios de inclusión fueron: edad >50 años, carcinoma invasivo, cirugía conservadora, pT <3,0 cm, resección completa del tumor microscópico y pN0. Tras 2 años de seguimiento, los autores concluyen que el hipofraccionamiento semanal por 5 semanas es equivalente al tratamiento convencional, en cuanto a toxicidad cutánea. Los resultados del estudio también documentaron 2 pacientes con recaída local, 3 con recaída regional y 17 a distancia.

El 20,6% de la población estudiada en el ensayo del RMH/GOC recibió radioterapia hipofraccionada a nivel ganglionar; un 14,2% y un 7,3% de las mujeres estudiadas en los ensayos START A y B, respectivamente, también recibieron radioterapia e hipofraccionamiento a nivel ganglionar.

No existe justificación para no hipofraccionar los casos de cáncer de mama en estadio temprano.¹ El beneficio potencial del hipofraccionamiento es un menor tiempo de tratamiento, una mayor comodidad y un mejor control local del tumor, aunque este último queda por probar.^{12,13,15}

Cuadro 4. Incidencia de radiodermatitis

Grado de toxicidad	Número de personas	Porcentaje
G0	3	1,0
G1	220	73,6
G2	67	22,4

El seguimiento medio de 4 meses impide el análisis en supervivencia, recaída local y toxicidad en órganos de riesgo, como el corazón; no obstante, los resultados relacionados con la toxicidad cutánea aguda pueden ser perfectamente valorados con parámetros de confiabilidad óptimos.

La toxicidad cutánea documentada en el IOSE no muestra una diferencia significativa entre ambos grupos de edad.

La aplicación de la RTE con esquemas hipofraccionados con planificación 3D, permite disminuir los días requeridos en la aplicación de la RTE, sin incrementar la toxicidad aguda en piel en los grupos de edad mayor o menor a 54 años. Esto supone una inserción laboral más pronta de las personas tratadas y una disminución en los intervalos de incapacidad. Un seguimiento más prolongado es necesario para determinar la magnitud del alcance del uso de este esquema de tratamiento en el IOSE.

Conflicto de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Agradecimientos: Se agradece el apoyo y la ayuda prestada por la Fundación Grupo IMO, para la realización del estudio en el marco del Máster de Aplicaciones Tecnológicas Avanzadas en Oncología Radioterápica, organizado por la Fundación Grupo IMO, en colaboración con la Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia.

Referencias

1. Fisher B, Anderson S, Redmond R, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin W. Re-analysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995;333:1456-61.
2. NIH Consensus Conference. Treatment of early-stage breast cancer. *JAMA*. 1991;265:391-5.
3. Whelan T, MacKenzie R, Julian J, Levine M, Shelley W, Grimard L, *et al*. Randomized Trial of Breast Irradiation Schedules After Lumpectomy for Women With Lymph Node-Negative Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst*.2002; 94:1143-50.
4. Curran D, Van Dongen JP, Aaronson NK, *et al*. Quality of life of early-stage breast cancer patients treated with radical mastectomy or breast-conserving procedures: results of EORTC trial 10801. *Eur J Cancer* 1998; 34:307-14.
5. Veronesi U, Luini A, Del Vecchio M, Greco M, Galimberti V, Merson M, *et al*. Radiotherapy after breast-conserving surgery in

Cuadro 5: Estudios Fase III con esquemas de hipofraccionamiento en Cáncer de mama

Estudio	Autor principal	Bibliografía	Periodo de estudio	# de pacientes	Esquema de tratamiento
RMH/GOC	John	Radiother Oncol.	1986 - 1998	470	50 Gy / 2 fx en 25 fx en 5 sem.
	Yarnold	2005;75(1):9-17		474	39 Gy / 3 Gy en 13 fx en 5 sem.(*).
	Roger	Lancet Oncol		466	42.9 Gy / 3,3 Gy en 13 fx en 5 sem.(*).
	Owen	2006: 7: 467-71		Total: 1410 *Aplicación quincenal: L-M-V_K-J	
START A	Bentzen	Lancet Oncol	1999 - 2002	749.	50 Gy / 2 Gy/fx en 25 fx en 5 sem.
		2008; 9: 331-41		750.	41,6 Gy / 3,2 Gy/fx en 13 fx en 5 sem.
				737.	39 Gy / 3 Gy/fx en 13 fx e 5 sem.
				Total: 2236	
START B	Bentzen	Lancet, 2008;371:	1999 - 2002	1105.	50 Gy / 2 Gy/fx en 25 fx en 35 días
		1098-107		1110.	40,05 Gy/ 2,67 Gy/fx en 15 fx en 22 días
				Total: 2215	
Canadiense	Timothy J. Whelan	J Natl Cancer Inst.	Abril 1993 – septiembre 1996	612.	50 Gy / 2 Gy/fx en 35 días de L-V.
		2002;94(15):1143-50.		622.	42,5 Gy/ 2,65 Gy/fx en 22 días de L-V.
		NEJM, 2010; 362:513-20		Total: 1234	
UK FAST	Rajiv K.	Radiother Oncol.	Octubre 2004 – marzo	302	50 Gy / 2 Gy / 25 fx en 5 sem.
	Agrawal	2011	2007	308	30 Gy / 6 Gy / 5 fx en 5 sem.
		Jul;100(1):93-100		305	28,5 Gy / 5,7 Gy / 5 fx en 5 sem.
				Total: 915	

women with localized cancer of the breast. *N Engl J Med* 1993; 328:1633-4.

6. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM. Impact of a Higher Radiation Dose on Local Control and Survival in Breast-Conserving Therapy of Early Breast Cancer: 10-Year Results of the Randomized Boost Versus No Boost EORTC 22881-10882 Trial. *J Clin Oncol.* 2007;25:3259-65.
7. Agrawal RK, Alhasso A, Barrett-Lee PJ, Bliss JM, Bliss P, *et al.* First results of the randomised UK FAST Trial of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer (CRUKE/04/015). *Radiother Oncol.* 2011;100:93-100.
8. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bentzen SM, *et al.* The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet.* 2008; 371:1098-107.

9. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bliss JM, *et al.* The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2008; 9:331-41.
10. Fisher B, Anderson S, Bryant J, *et al.* Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1233-41.
11. Powell S, Cooke J, Parsons C. Radiation induced brachial plexus injury: follow-up of two different fractionation schedules. *Radiother Oncol* 1990;18:213- 20.
12. Owen JR, Ashton A, Bliss JM, Homewood J, *et al.* Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2006;7:467-71.

Hipofraccionamiento en cáncer de mama/Loría-Ruiz *et al*

13. Plataniotis GA, Theofanopoulou MA, Sotiriadou K, Kyrgias G. Hypofractionated radiotherapy for breast cancer patients treated by breast-conserving surgery: short-term morbidity and preliminary results. *Breast Cancer*. 2010;17:42–47 DOI 10.1007/s12282-009-0102-3.
14. Yarnold J, Ashton A, Bliss J, *et al*. Fractionation sensitivity and dose response of late adverse effects in the breast after radiotherapy for early breast cancer: Long-term results of a randomised trial. *Radiother Oncol* 2005;75:9–17.
15. 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;362:513-20.
16. Cox JD, Stetz J, Paja TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31:1341-1346.
17. 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 fractionation in the treatment of breast cancer: a randomized study of 230 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:1131–3.
18. Yarnold J, Bentzen SM, Coles C, Haviland J. Hypofractionated whole-breast radiotherapy for women with early breast cancer: myths and realities. *Int. J. Radiat Oncol Biol. Phys.* 2011;79:1–9.
19. Bates TD. The 10-year results of a prospective trial of post-operative radiotherapy delivered in 3 fractions per week versus 2 fractions per week in breast carcinoma. *Br J Radiol* 1988;61: 625–30.
20. Yarnold JR, Owen JR, Bliss JM, Regan J, Broad B, Davidson J, *et al*. Randomised comparison of a 13 fraction schedule with a conventional 25 fraction schedule of radiotherapy after local excision of early breast cancer. Preliminary analysis. *Br J Cancer*. 1994; 70 (Suppl) XXII (04),10.