

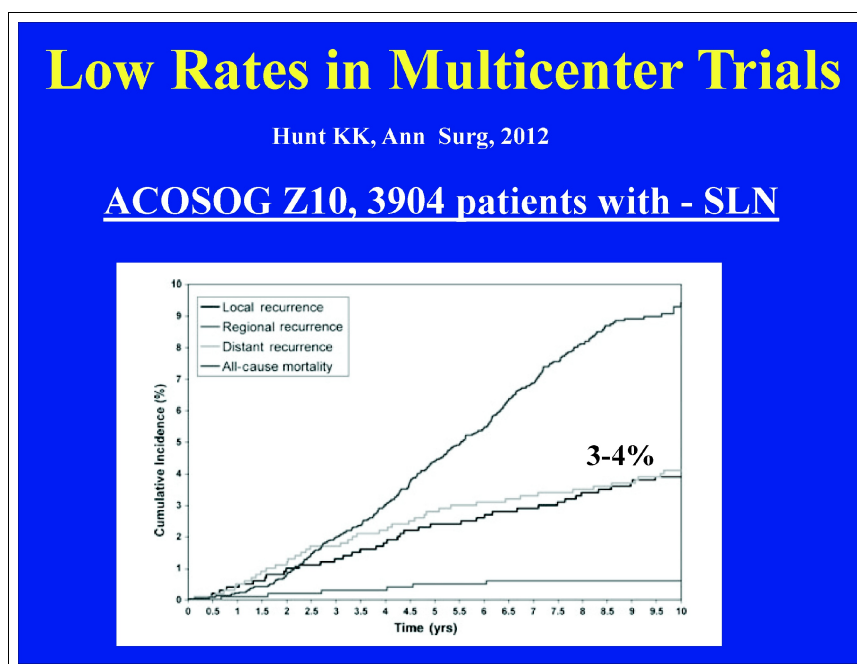
## MANEJO LOCAL Y REGIONAL DEL CÁNCER DE MAMA EN ESTADIOS TEMPRANOS

Thomas Buchholz \*

Es un privilegio estar con ustedes para hablar acerca del rol de la irradiación en el carcinoma de mama estadio temprano y ver cuál es el mejor tratamiento conservador. Creo que es un momento muy auspicioso en el campo de la radioterapia, porque estamos teniendo grandes logros que quiero mostrar. Tenemos nuevas preguntas, podemos disminuir la toxicidad, disminuir la dosis y la conveniencia de la entrega de los rayos. Querría después mencionar algunos de los avances técnicos en el campo de la oncología radiante que nos permiten dar el tratamiento de una manera más eficaz y más segura.

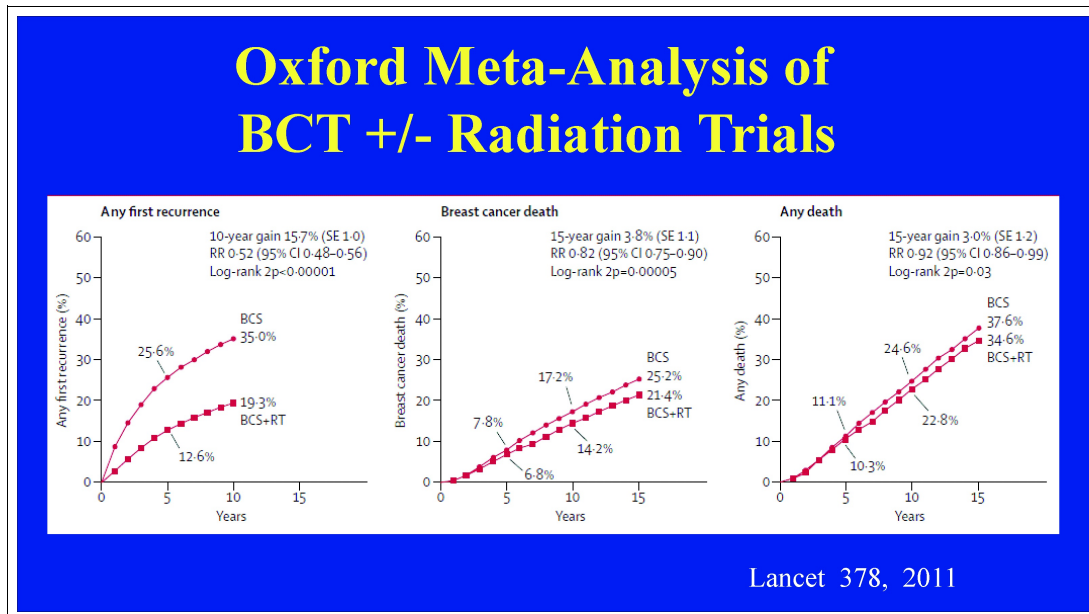
Hoy en día los resultados han mostrado que los tratamientos de conservación de la mama tienen una tasa de recaída mucho menor, pero esto ha disminuido por muchas razones. Estamos detectando enfermedad en estadios más tempranos, mejoramos las imágenes, la cirugía, como los diagnósticos patológicos y quizás lo más importante, es que estamos utilizando terapias sistémicas que apoyan el beneficio de la radioterapia, y hemos mejorado la radioterapia.

Nuestra experiencia en el MD Anderson muestra que en la década del setenta, cuando comenzábamos, nuestras recaídas a los 5 años



Cuadro 1

\* Department of Radiation Oncology, MD Anderson Cancer Center.



Cuadro 2

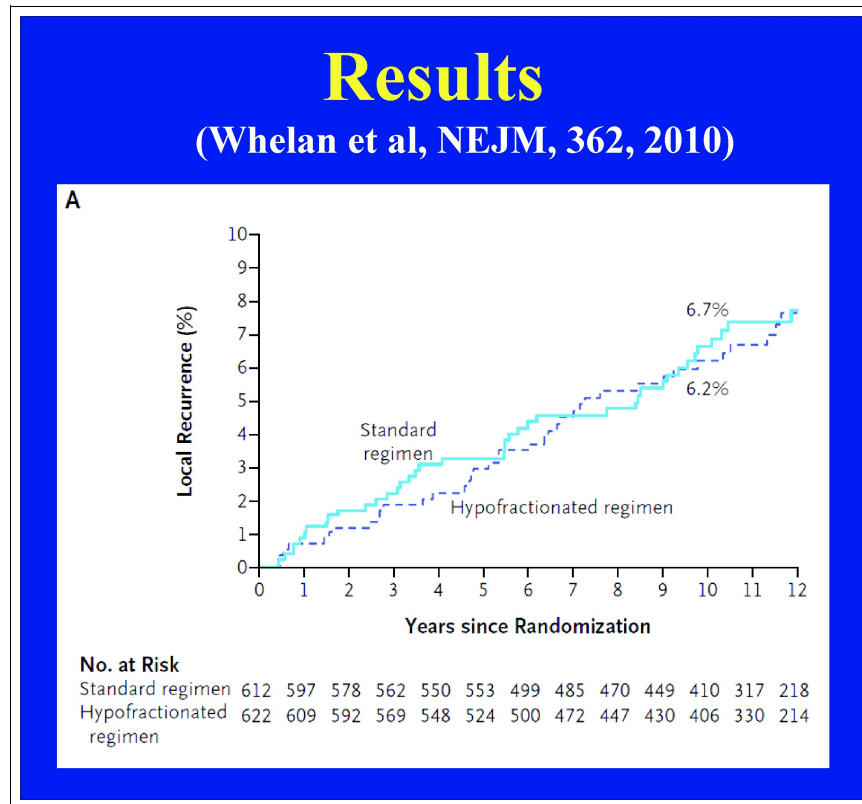
eran del 5%, pero a principios de la década del noventa se puede ver una reducción importante, entre 1 y 2 casos de cada 100 pacientes tienen recaídas y esto es asombroso. Si hacen una mastectomía para un estadio I tienen los mismos resultados, cercanos al 90%. Estos datos indican que nos estamos acercando al mismo nivel de resultados excelentes con la terapia conservadora.

El Cuadro 1 muestra un estudio clínico que fue publicado con casi 4.000 pacientes, tratadas en nuestra Institución y en todo los Estados Unidos, el ACOSOG Z10. Los resultados a largo plazo, a 10 años, muestran que la tasa de recaída es sólo de 3-4%; es decir, el 97% de probabilidad de que la mama no tenga una recaída en un período de 10 años. Realmente una evolución y un pronóstico muy favorable. Nuestra pregunta es, ¿nos puede ir mucho mejor con el tratamiento?

¿Tiene un rol la irradiación en tener estos resultados excelentes? Éste ha sido uno de los tópicos más estudiados en la historia de la medicina.

Si se analiza el metaanálisis de todos los estudios *randomizados* de cuadrantectomía con o sin irradiación, se puede ver que más de 10.000 pacientes a lo largo del mundo han participado de estos estudios. Estos estudios fueron concluidos; comenzaron a principios de la década del setenta y siguieron a lo largo del tiempo, por lo cual comprendemos cuál es el rol de la radioterapia. Las conclusiones son que la irradiación tiene un rol importantísimo en prevenir las recaídas y no sólo es la prevención de la recaída mamaria, sino de la recaída total en otros órganos de la anatomía. Se podría argumentar que la radioterapia tiene un rol importantísimo en la prevención de las recaídas en otros órganos, al igual que la terapia hormonal o la quimioterapia; y esto lleva a una mejoría en la supervivencia general, independientemente de las ventajas que proveen los tratamientos sistémicos.

En el Cuadro 2 se puede observar una actualización del metaanálisis del rol de la irradiación en la cirugía conservadora. Se puede ver una gran reducción tanto en la recaída mamaria o en las metástasis a distancia, y esto reduce el



Cuadro 3

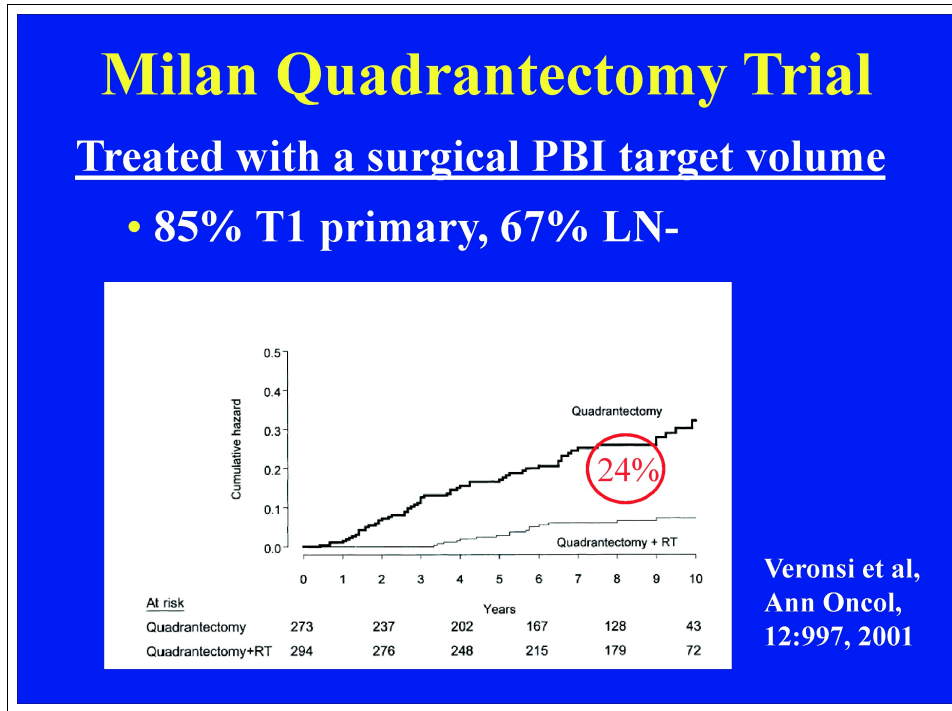
riesgo de muerte por cáncer de mama y mejora la sobrevida general.

Más aún, si se analizan los subgrupos entre irradiación y no irradiación, todos favorecen la irradiación; considerando el tamaño tumoral, grado del tumor, edad de la paciente, tipo de cirugía y otros rasgos. No es sólo el grupo de carcinoma mamario que ha sido identificado como el que se benefició de la terapia radiante, sino que son distintos los grupos que han tenido este beneficio.

La irradiación ha demostrado que tiene un rol muy importante y hace mucho por la paciente, reduciendo la tasa de recaída, mejorando la sobrevida general. Ahora que tenemos resultados tan buenos, debemos analizar cuál es la parte mala de la irradiación, porque también existe. Quizás sea la inconveniencia y el costo. Históricamente en todos esos estudios clínicos se da-

ban 6 a 8 semanas de tratamiento con 25 fracciones de 2 Gy; por lo general, con un refuerzo del lecho tumoral. Sabemos que esto era seguro, tenemos años de experiencia, pero es muy inconveniente para la paciente venir todos los días a la institución. En realidad las máquinas son muy caras y demandan de mucho insumo poder hacer esto. No todos tienen aceleradores lineales a mano para manejar todas las terapias. Entonces, tenemos mucha demanda de insumos, demanda de médicos y en consecuencia, sería bueno si pudiéramos hacer esta terapia algo más accesible.

Una estrategia sería realizar un hipofraccionamiento y acortar de alguna manera el período del tratamiento de 6 a 8 semanas a otro de 3 semanas, por ejemplo. A esto se lo llama hipofraccionamiento, se dan más dosis cada día por un período más corto. Se hizo un estudio muy im-



**Cuadro 4**

portante con más de 1.200 pacientes, donde el 80% tenían enfermedad T1, el 71% eran RE+, un porcentaje bajo era de alto grado, muy pocos eran triple negativos. Se trataba de un subtipo muy favorable.

Pero ahora tenemos datos de un estudio canadiense a lo largo de los años. Muestra que el curso de 3 semanas es equivalente en cuanto a la eficacia para prevenir la recaída y tiene menos toxicidad; más aún, menos del 1% al año. Esto es un muy buen pronóstico y similar a lo que vemos con los tratamientos actuales.

En el Cuadro 3 se muestra un ejemplo. El riesgo a lo largo de 10 años es equivalente entre ambos brazos, el hipofraccionamiento y el estándar.

Si dividimos ahora en subcategorías de pacientes que tendrán resultados equivalentes, la única categoría de pacientes es la que tienen alto grado, que parecen tener mejor resultado con un esquema mucho más agresivo. Por otro lado, el bajo grado, el grado intermedio, la edad,

el tamaño, todos eran equivalentes cuando se comparaba el hipofraccionamiento con la terapia convencional.

La importancia del hipofraccionamiento podría ser grande para los estadios I, RE+, y lo importante es que los cursos son más cortos.

Hay dos estudios clínicos de colegas nuestros en el Reino Unido, el Start A y el Start B. Quiero hablarles un poco del Start B, porque creo que es el más importante. El Start A le dio un par de tratamientos por un período de 5 semanas, mientras que el Start B completó el tratamiento en 3 semanas *versus* las 25 semanas del convencional. Es análogo al estudio canadiense mencionado anteriormente. El Start B tuvo un gran número de pacientes, más de 2.200. El 92% tenían cirugía conservadora, el 23% tenían ganglios positivos, la gran mayoría eran RE+ tratadas con tamoxifeno y tuvieron un refuerzo del lecho tumoral, que no se permitió en el estudio canadiense. Los resultados a 10 años muestran que un tratamiento más corto y menos

**Mammosite Data**

American Society of Breast Surgery Registry

- 1440 pts with invasive disease
- 5 yr breast recurrence rate: 3%
- 88% good/excellent cosmesis @ 5 yrs
- not a former clinical trial

Vicini, ASTRO 2009

Cuadro 5

costoso alcanzó mejores resultados que el tratamiento más largo. La recurrencia local fue del 4,3%, una evolución excelente. Esto se asoció con una recaída a distancia de sólo 12% y hubo menos cambios en la glándula mamaria remanente, comparado con la terapia o los cursos más prolongados en el tiempo. Entonces, sabemos que es un tratamiento seguro y efectivo.

No hubo ningún grupo que anduviera mejor con el convencional. Se puede dar un refuerzo con el hipofraccionamiento. El número de pacientes con irradiación en ganglios linfáticos fue menor. Se demostró además que con el hipofraccionamiento se puede hacer irradiación de ganglios linfáticos. No confirmó la enfermedad de grado III, y su información es limitada en los triple negativos.

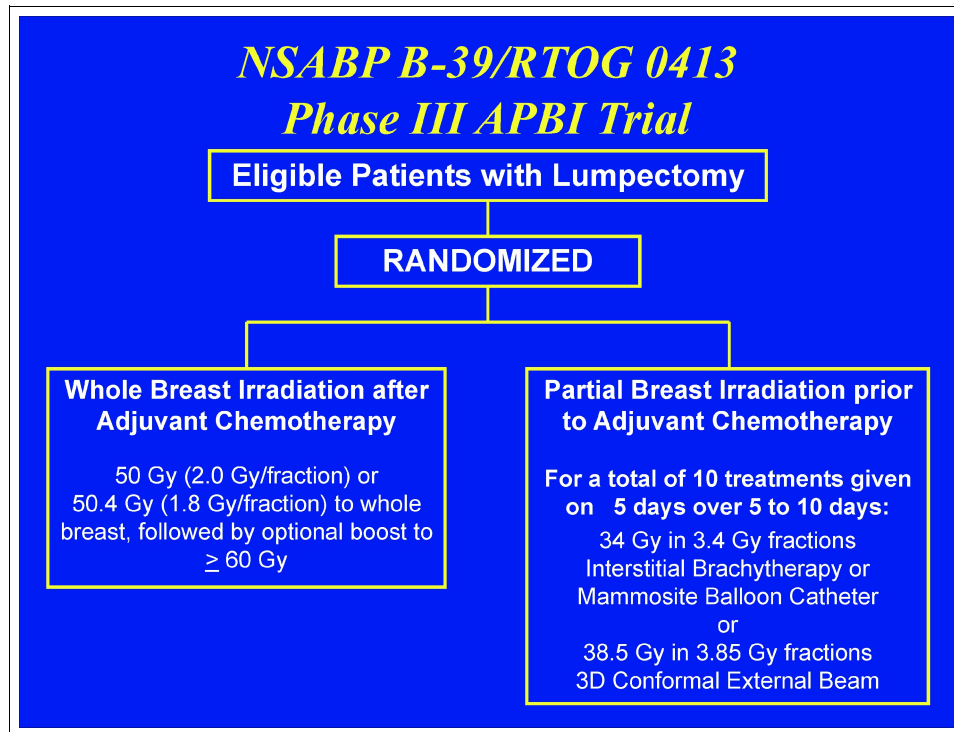
Las conclusiones son que los dos estudios son realmente importantes y deben ser incorporados en nuestro nuevo cuidado estándar para pacientes posmenopáusicas, con tumores tipo luminal A y que tengan enfermedad con ganglios negativos. Creo que no podría beneficiarse de la terapia con hipofraccionamiento, la enfermedad triple negativo, porque es una enfermedad biológicamente distinta y no se sabe realmente el efecto del hipofraccionamiento; esto quizás tenga que cambiar en los próximos años, y también en las pacientes que tengan un grado III, que tienen una mayor tasa de recaídas.

Con este esfuerzo en Estados Unidos y en otros países, ha habido un empuje para acortar el curso de tratamiento aún más. No sólo para tratar con fracciones más grandes, sino con pequeños volúmenes, y esto se hace a través de 1 semana de tratamiento. En teoría, cuando disminuimos el volumen aceleramos el tratamiento.

¿Se puede reducir el volumen? siendo este volumen que se irradia 1 cm por fuera de la cavidad de la cuadrantectomía. Esto no es comparable con el hipofraccionamiento, porque hay algunos datos que indican que a veces la enfermedad puede pasar más allá del centímetro y que esa zona la podemos considerar como algo impuro, porque no sabemos exactamente donde quedan las células, si es 1,0 o 1,5 cm, si quedan hacia derecha o a la izquierda. No tenemos la sofisticación a través de las imágenes para comprender bien la biología. Sin embargo, creo que éste es un abordaje práctico.

En la década del ochenta el grupo de Milán, realizó un ensayo de cuadrantectomía con un margen de 1 cm y no tuvo mucho éxito. La cuadrantectomía no superó la necesidad de la irradiación, no pudo eliminar la irradiación (Cuadro 4).

El estudio Targit lo que hizo fue tener un seguimiento muy corto. Parece andar bien, pero considero que esto es todavía muy prematuro para sacar conclusiones. Ellos lo único que



Cuadro 6

hacen es entregar 5 Gy, que es una dosis muy baja, en este área de 1 cm. Se tiende a querer adoptar este nuevo modo de tratamiento, pero opino en lo personal, que en este estudio clínico la muestra es muy pequeña. El estudio clínico ELIOT, es mama completa *versus* un electrón intraquirúrgico. Este abordaje no parece ser muy promisorio, al momento.

En Estados Unidos hemos estado tratando con varias técnicas, como por ejemplo, el rayo conformado externo, con el IMRT o tratamiento 3D, para poder analizar bien y llegar al área del lecho tumoral.

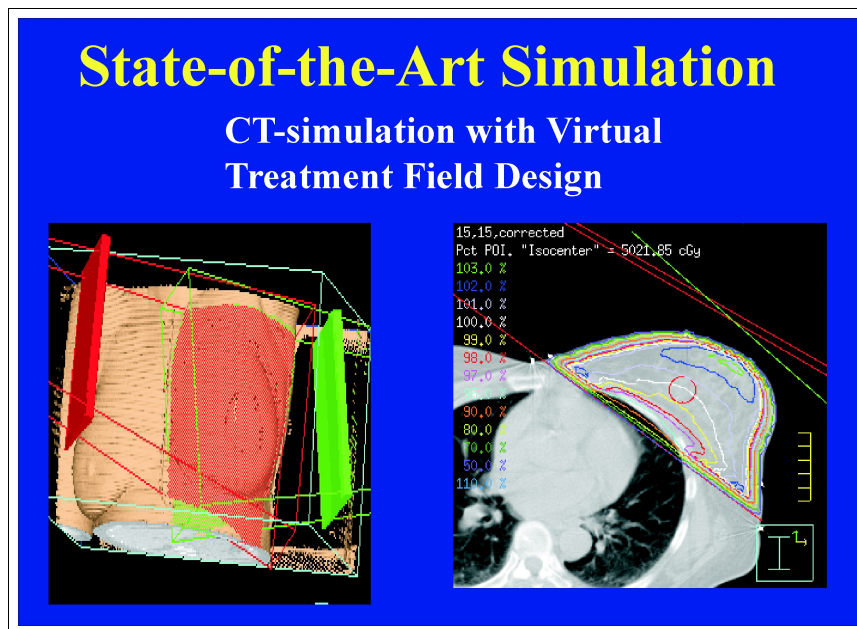
En un estudio *randomizado* hecho en Canadá con un rayo externo, compararon rayo externo en la mama completa y parcial. Los datos preliminares de este estudio fueron negativos. Un 32% de complicaciones en el brazo de mama parcial por la alta dosis de irradiación, comparado con una dosis mucho más baja con el tratamiento convencional. Los resultados tem-

pranos indicaban que el tratamiento no era tan efectivo como se esperaba.

En Estados Unidos hubo también algunas técnicas de implante de primera generación con fuentes radioeléctricas, con catéteres permanentes. Como por ejemplo, el Mammosite donde se puede poner la fuente radioactiva e irradiar la zona del tumor en un cierto período. El Cuadro 5 muestra los datos de registro temprano y los resultados, no era un estudio formal. Hay una gran variación de mecanismos operador dependiente.

Recientemente, nosotros analizamos en el MDACC toda la población norteamericana posmenopáusica cubierta por Medicare. Es una muy buena muestra de más de 130.000 mujeres que estaban tratadas con cuadrantectomía más braquiterapia. Se puede ver que en Estados Unidos esto se ha hecho muy popular. Mientras que en el 2000 ninguna estaba tratada, para el final del 2007 cuando terminamos nuestro estudio,





Cuadro 7

un 12% de la población estaba tratada con esta técnica, como una alternativa a la irradiación de toda la mama.

En cuanto a las complicaciones fueron infecciosas y no infecciosas. Mayor tasa de fracturas de costillas, de necrosis grasas, de dolor en la mama y una disminución en la neumonitis, pero menos del 1%.

Hubo una confirmación de un grupo independiente (Presley, et al.) y publicado en JCO, que analizó la toxicidad de los años subsiguientes. Nosotros terminamos en el 2007 y ellos siguieron hasta 2009. Se sabe que en EE.UU. hay muchas pacientes tratadas con braquiterapia sola. Las complicaciones de la braquiterapia sola fueron mayores cuando se las comparaba con el tratamiento de toda la mama.

Pero hay nuevos horizontes. Ahora sabemos que el Mammosite de primera generación y los catéteres permanentes han sido reemplazados por sistemas de entrega mucho mejores, por equipos más modernos.

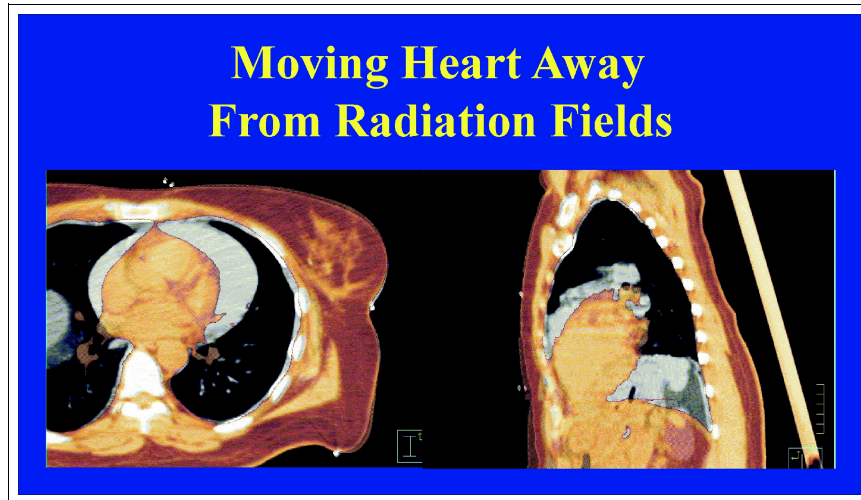
El Contura® y el SAVI®, lo que permiten es tener una distribución de la dosis mucho más

conformada, porque se puede poner la irradiación no en un solo punto, sino en varios puntos y planearlos con simetría 3D. De esta manera esperamos reducir algo de la toxicidad.

Todavía estamos esperando el gran estudio *randomizado* que se ha completado en Estados Unidos, pero los resultados no han sido publicados. En la parte parcial que hacen braquiterapia o rayo externo, el 75% de las pacientes fueron tratadas con el rayo externo de 3D y ésta va a ser una buena fuente de información (Cuadro 6).

Para concluir con el primer componente, creemos que tenemos avances muy alentadores con el ABPI de hipofraccionamiento; es más accesible, es más conveniente para la población, es más barato y creo que para el hipofraccionamiento realmente es una situación de ganar y ganar. Esperemos que con las nuevas generaciones y los nuevos modos de entrega de la braquiterapia, éstos sean parte de nuestro armamento.

Sólo quiero mostrarles algunos de los rasgos realmente promisorios que nos permiten dar tra-

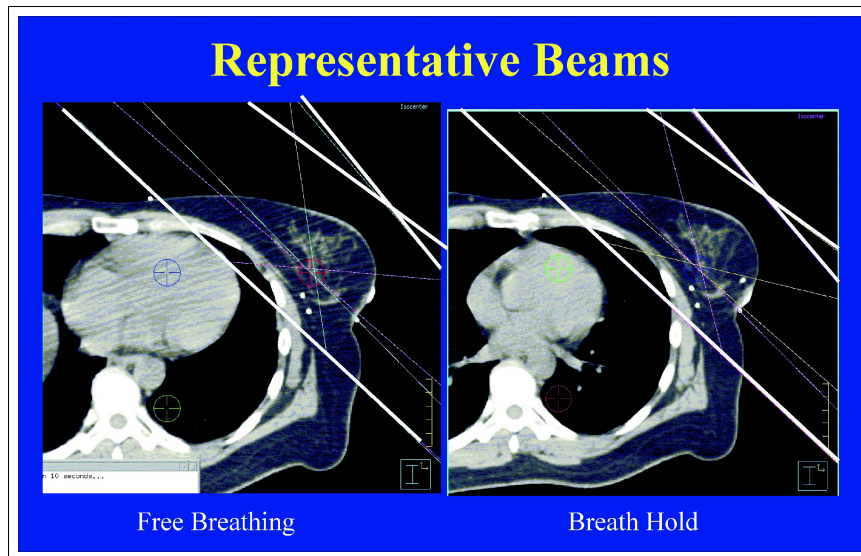


Cuadro 8

tamientos de manera más segura (Cuadro 7). Nosotros siempre utilizamos datos de tomografía para planificar el lugar donde se dirige el rayo. Hay que tratar de evitar los tejidos no comprometidos; como por ejemplo, el corazón hay que tratar de dejarlo afuera. Antes, cuando utilizábamos la fluoroscopia, aparecía la sombra del corazón y no lo sabíamos. Ahora nosotros vamos a la TC para la reconstrucción digital, porque no queremos tener en el campo de irradiación al

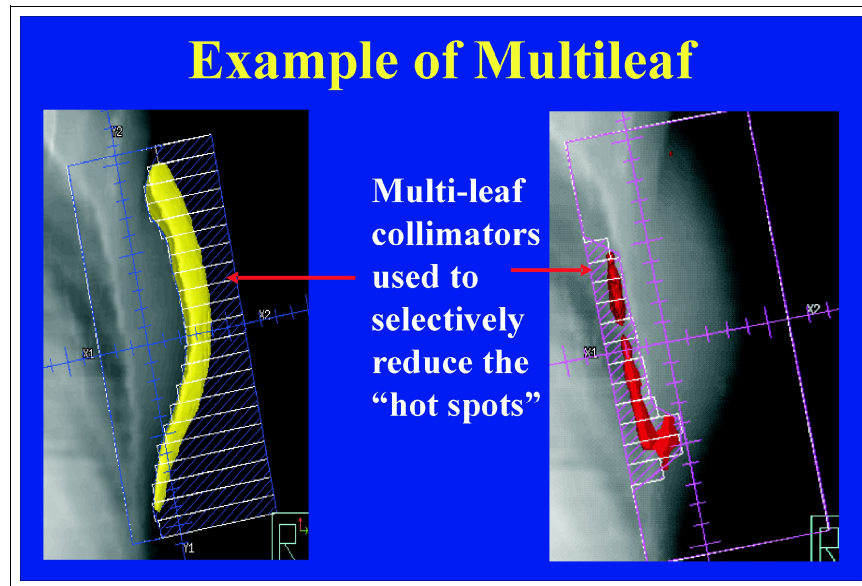
corazón; no es bueno tratarlo de esta manera. También podemos correr el corazón, en la mama izquierda, con las técnicas que llamamos de inspiración profunda. En el Cuadro 8 se puede ver cómo se desplaza el corazón con el movimiento respiratorio, logrando de esta manera aplicar el campo donde corresponde.

El Cuadro 9 muestra el lecho tumoral. Tenemos un margen muy estrecho y como se puede ver, está pegado al corazón. Con la respiración



Cuadro 9





Cuadro 10

profunda lo que logramos hacer es alejar el corazón. Se puede apreciar el pezón, la mama y con esta técnica evitar la complicación cardíaca.

También queremos minimizar la variación de las dosis, la heterogeneidad de las dosis. Utilizando aceleradores modernos que se modulan con la intensidad podemos lograrlo.

Dentro de la máquina podemos introducir o lograr modular la dosis y poder acercarnos a lo que nosotros llamamos el "punto caliente". Algunas áreas van a lograr 55 Gy y otras van a lograr 45 Gy por la física del haz de la irradiación. Es decir, que tenemos "áreas calientes" y "áreas frías" que queremos eliminar; o sea, queremos ser homogéneos.

Eso se logra a través de colimadores de múltiples hojas. Hacemos un plan de irradiación, y tenemos una nube de dosis (Cuadro 10). Se

puede observar una nube de dosis que tiene 110% de la dosis y con los colimadores se bloquea el 10% de la dosis y nos centramos en los "puntos calientes", que es donde queremos entregar la irradiación. Se calcula la dosis, se ve el 100% del área. Se ponen los colimadores, se elimina el 10% extra y se centra en la dosis homogénea que se quiere entregar, disminuyendo la toxicidad tanto a corto como a largo plazo.

Para concluir, creo que es muy alentador el tiempo que estamos viviendo en la radioterapia. Estamos logrando mayor precisión sobre el volumen que queremos tratar. Tenemos menos cantidad de irradiación para poder disminuir los efectos tóxicos. Esto va a resultar en un tratamiento más seguro y mucho más efectivo para las pacientes.

Muchas gracias por su atención.