

Las diferentes modalidades de la radioterapia: externa, braquiterapia e intraoperatoria. Indicaciones

The different types of radiation therapy: external, brachytherapy and intraoperative. Indications

Manuel Algara López

Servicio de Oncología Radioterápica del Parc de Salut Mar. Facultat de Ciències de la Salut i de la Vida de la Universitat Pompeu Fabra. Barcelona. España.

Correspondencia

malgara@parcdesalutmar.cat

Resumen

Conclusiones: Se puede afirmar que la radioterapia contribuye a aumentar la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama; las mejoras tecnológicas experimentadas en los últimos años han contribuido de forma importante a disminuir la toxicidad; estas mejoras permiten concentrar la radioterapia en menos sesiones, incluso en una única de forma intraoperatoria en un grupo muy seleccionado de pacientes; y que debemos seguir investigado para conocer en que pacientes podemos disminuir nuestros tratamientos, especialmente a nivel ganglionar.

Palabras clave: Radioterapia. Cáncer de mama, Indicaciones oncorradiología.

Abstract

Conclusions: We can say that radiotherapy helps increase the survival of patients with breast cancer; technological improvements experienced in recent years have contributed significantly to decrease toxicity; These improvements allow to concentrate radiation therapy in fewer sessions, even in a single intraoperatively in a very selected group of patients; and we must follow investigated patients to know that we can reduce our treatments, especially ganglionic level.

Keywords: Radiation therapy. Breast cancer, Oncoradiology Indications.

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente y la segunda causa de muerte por cáncer en la mujer después del cáncer de pulmón. Afecta especialmente a las mujeres entre 45 y 65 años. En España se diagnostican unos 25.000 nuevos casos de cáncer de mama al año y se registran unas 6.000 muertes por este tipo de tumor y la supervivencia media a 5 años es superior al 80%, siendo de los mejores resultados de toda Europa. Ello es debido a la generalización de los programas de cribado poblacional y a las mejoras en el tratamiento, tanto locorregional como sistémico. El manejo de las pacientes depende del estadio de la enfermedad y la gran mayoría recibirá tratamiento quirúrgico, sistémico y con radiaciones. Estos tratamientos se administran de forma secuencial siendo, actualmente, la más común empezar por cirugía, después quimioterapia para finalizar con radioterapia y el tratamiento antiestrogénico.

Se estima que el 80% de las pacientes con cáncer de mama recibirán radioterapia en algún momento de la evolución de su enfermedad, tanto con intención radical como paliativa para control de síntomas. La gran mayoría de pacientes tratadas en los servicios de oncología radioterápica lo hacen como complemento tras la cirugía conservadora. Existe la falsa idea de que los tratamientos locorregionales, como la cirugía y la radioterapia, únicamente intervienen en aumentar el control local, cuando la finalidad principal de cualquier tratamiento oncológico con intención radical es la curación de la enfermedad. Los primeros metaanálisis del grupo de Oxford¹, demostraron que con la combinación de cirugía y radioterapia se conseguían una supervivencia del 50-58% a 15 años que aumentaba al 53-68% al añadir el tratamiento sistémico.

En los últimos años el gran desarrollo tecnológico ha permitido aumentar la precisión de la radioterapia, hecho que ha contribuido a disminuir la morbilidad y los efectos secundarios². A pesar de ello las pacientes con cáncer de mama utilizan más los servicios sanitarios que la población general³, la mayoría de pacientes suspenden su vida laboral unos 6 meses durante el primer año, Sin embargo, a los tres años, si la enfermedad evoluciona bien, no existen diferencias entre las incapacidades laborales entre las mujeres con cáncer de mama comparadas con un grupo control de edad similar^{4,6}.

Actualmente se llega a conseguir una supervivencia del 95-97% de supervivencia en estadios precoces. Por ello los retos actuales en el tratamiento oncológico de las mujeres con cáncer de mama son disminuir su agresividad y aumentar su comodidad. En lo que a radioterapia se refiere la investigación se centra en intentar averiguar si se puede obviar la irradiación en algún grupo de pacientes, ver si se pueden disminuir el número de sesiones para disminuir los desplazamientos de las pacientes a los servicios de oncología radioterápica y comprobar que la irradiación de las áreas ganglionares es equivalente a la linfadenectomía con menor morbilidad (linfedema).

Desde hace tiempo se discute si la radioterapia mejora la supervivencia en mujeres por encima de 70-75 años^{5,6}. En todas las series se comprueba que la radioterapia mejora el control local, por tanto aumenta la calidad pero en algunas series esto no tiene impacto en la supervivencia, probablemente por la edad avanzada de las pacientes ya que la supervivencia de estas pacientes está más condicionada a la evolución de otras patologías que a la evolución de su neoplasia. Por ello algunos autores concluyen que en pacientes de edad avanzada los objetivos del tratamiento deben ser aumentar la calidad de vida, disminuir las visitas al hospital, el control local, etc.⁷, por lo que se propone no excluir ningún tratamiento en función de la edad de las pacientes sino en función de su estado general y comorbilidades⁸.

En cuanto a la comodidad, el esquema clásico de irradiación sobre el volumen mamario consiste en administrar fracciones de 1,8-2 Gy/día, cinco veces por semana, durante 4-5 semanas, hasta alcanzar una dosis total de 45-50Gy, a este tratamiento se le pueden añadir hasta 2 semanas más si se administra una dosis extra en el lecho tumoral, hecho que ocurre en un 70% de los casos. Como ha sido comentado este esquema obtiene unos excelentes resultados, pero implica el desplazamiento diario de las pacientes a los servicios de oncología radioterápica durante 5-7 semanas. Los avances tecnológicos permiten aumentar la precisión de la radioterapia y con ello se consigue

poder aumentar la dosis diaria, pudiendo administrar una dosis total suficiente en un menor tiempo total de tratamiento y, así, aumentar el confort de las pacientes. Así, existen esquemas de hipofraccionamiento semanal que consisten en administrar una única fracción por semana de 5 a 6,5 Gy, durante unas 5-7 semanas. Con estos tratamientos se maximiza el confort de las pacientes y se facilita el acceso a la radioterapia a las pacientes de edad avanzada^{9,10} obteniendo unos buenos resultados de supervivencia y control local con una toxicidad aceptable.

También existen esquemas de hipofraccionamiento diario basados en dos estudios, uno inglés¹¹ y otro canadiense¹². Ambos estudios aleatorizan pacientes que habían sido sometidas a cirugía conservadora (pT1-3N0-1M0) a recibir el esquema clásico de radioterapia (50 Gy administradas en 25 fracciones en 5 semanas seguidas de una sobrepresión cuando era necesario) o el esquema fraccionado consistente en 15-16 fracciones de 2,67 Gy, hasta una dosis total de 40-42 Gy. Tras cerca de 10 años de seguimiento, no se observan diferencias en cuanto a las tasas de recidiva local, recaídas a distancia, supervivencia libre de enfermedad o supervivencia global. Tampoco se observaron diferencias en cuanto a morbilidad cardíaca, pulmonar o en cuanto a estética, incluyendo fibrosis, telangectasias y edema mamario. Estos resultados fueron corroborados en un meta-análisis realizado¹³ con 7.095 pacientes cuyos resultados corroboraron una equivalencia entre el esquema clásico y el hipofraccionado. Todo ello ha motivado que la American Society for Radiation Oncology recomiende este esquema en pacientes con una edad igual o superior a 50 años¹⁴ al igual que la Sociedad Española de Oncología Radioterápica y que este tratamiento se extienda al resto de pacientes con cáncer de mama, es decir en los casos de irradiación tras mastectomía, irradiación ganglionar y pacientes más jóvenes de 50 años¹⁵.

Siguiendo con la idea de aumentar la comodidad y por tanto disminuir el tiempo de tratamiento, manteniendo los resultados de eficacia y morbilidad. Para ello se debe aumentar todavía más la dosis por fracción, con el consiguiente riesgo de aumentar la toxicidad, por ello se propone disminuir el volumen de tratamiento, aprovechando que el 85% de las recidivas post-tumorectomía se producen en el lecho tumoral. Así surge el concepto de irradiación parcial de mama (IPM). Esta IPM puede realizarse mediante la utilización de diferentes técnicas radioterápicas¹⁶ como braquiterapia, radioterapia externa y radioterapia intraoperatoria. La braquiterapia intersticial fue la primera técnica utilizada en la IPM. Esta técnica consiste en la introducción de unos catéteres en el lecho tumoral que posteriormente se cargaran temporalmente con fuentes radiactivas y se administrará una dosis total de 34-40 Gy, en dos fracciones diarias de 3,4-4 Gy/sesión, separadas unas de 6 horas, durante 5 días, por tanto en una semana se finaliza el tratamiento, con unos resultados comparables a la irradiación de toda la mama¹⁷. Este mismo esquema de tratamiento se puede realizar con radioterapia externa, es decir con la misma unidad de tratamiento que se utiliza para irradiar toda la mama, por tanto es una técnica no invasiva y con muy amplia disponibilidad, ya que todos los servicios de oncología radioterápica disponen de unidades para realizarla. Los resultados de algunos estudios sobre IPM mediante radioterapia externa demuestran que permite una irradiación bien ajustada al volumen de tratamiento, con unas tasas de control local similares a las otras técnicas, con una mínima toxicidad y una tolerancia excelente¹⁸.

Finalmente, también puede utilizarse la radioterapia intraoperatoria (RIO) cuya ventaja es poder administrar toda la dosis de irradiación en una única fracción durante el acto quirúrgico. Esto se consigue con aceleradores miniaturizados o unidades de kilovoltaje que se instalan dentro del quirófano. Desde el punto de vista técnico implica la necesidad adaptar el quirófano para ello. Existen dos grandes estudios que muestran la experiencia con esta técnica. El estudio ELIOT¹⁹, el que compara la RIO con un acelerador de electrones como tratamiento único con la radioterapia externa de toda la mama en una serie de 1.300 pacientes, demuestra que no existen diferencias en cuanto a supervivencia global entre ambos tratamientos, pero el grupo de RIO presentó una tasa de recidiva local superior. Debe destacarse que un porcentaje no despreciable de pacientes incluidas en este estudio no cumplía todos los criterios actuales de irradiación parcial. El

estudio TARGIT-A²⁰ incluye 3.400 pacientes aleatorizadas a recibir una dosis única de 20-21 Gy con una unidad de kilovoltaje frente al esquema de tratamiento estándar. En este estudio, las pacientes que no cumplían los criterios de irradiación parcial recibían posteriormente irradiación mamaria, quedando la RIO como sobreimpresión del lecho tumoral. Los resultados demostraron que con una buena selección de las pacientes, la RIO obtiene unos resultados similares a la irradiación estándar. Por ello los autores proponen la denominada aproximación riesgo-adaptada, es decir la se administrará la RIO en el momento de la intervención a la que se le añadirá la irradiación de toda la mama en caso necesario.

El meta-análisis llevado a cabo en 2010²¹ a partir de tres estudios aleatorizados, con 1.140 pacientes en total concluye en que no existen diferencias en cuanto a supervivencia, riesgo de metástasis a distancia y que puede existir un mayor riesgo de recidiva local si no se realiza una correcta selección de pacientes. Por ello, a la espera de los resultados de otros estudios con mayor seguimiento, se recomienda restringir la irradiación parcial, sea con la técnica que sea, a pacientes mayores de 60 años, con tumores unicéntricos inferiores a 20 mm, sin afectación ganglionar, sin componente intraductal extenso ni infiltración linfovascular y con receptores hormonales positivos.

El último reto de la irradiación de pacientes con cáncer de mama es la selección de las candidatas a irradiación ganglionar y decidir que áreas ganglionares deben tratarse. Actualmente la recomendación más clara para la irradiación de las áreas ganglionares se establece en las pacientes con 4 o más ganglios axilares afectos tras la linfadenectomía axilar, en estas pacientes se acepta de forma universal que deben irradiarse los ganglios axilares altos (no han sido extirpados) y los ganglios supraclaviculares²². La discusión está en el papel de la radioterapia sobre las áreas ganglionares en pacientes que tienen afectación en 1-3. Este mismo año, han sido publicados dos estudios^{23,24} que demuestran el beneficio de la irradiación ganglionar en términos de supervivencia libre de enfermedad, sin alcanzar completamente la significación estadística en términos de supervivencia global, probablemente por el corto seguimiento, ya que el beneficio de la irradiación en supervivencia se comprueba a largo plazo, a 15 años. Estos resultados, aunque no son rotundos, hacen que la mayoría de oncólogos radioterápicos decidan irradiar todas las pacientes con afectación ganglionar. Existe otro hecho que hace aumentar la controversia, desde hace un tiempo existe la corriente de evitar las linfadenectomías axilares con la idea de disminuir el riesgo de linfedema de la extremidad superior. En 2011 se publicó el estudio de Giuliano²⁵, en el que comparan un grupo de pacientes con 1-2 ganglios afectos sometidas a linfadenectomía con otro sin ningún tipo de tratamiento local sobre axila, sin observar diferencias en cuanto a control local ni a distancia de la enfermedad. Este estudio ha cambiado la práctica clínica y en la gran mayoría de centros se están dejando de practicar linfadenectomías. Sin embargo, en un reanálisis²⁶ posterior de este estudio, se comprobó que la gran mayoría de las que no se trataron con linfadenectomía recibieron irradiación ganglionar. Por ello, en los casos en que no se realiza linfadenectomía en pacientes con ganglios positivos, la mayoría de centros proponen la irradiación de todos los niveles axilares y la fosa supraclavicular. Este cambio del tratamiento quirúrgico de la axila por radioterapia es lo que también propone el estudio AMAROS²⁷ que demuestra una total equivalencia entre ambos estudios en cuanto a eficacia con una menor morbilidad (linfedema) en el grupo de pacientes que recibió radioterapia.

A modo de conclusiones se puede afirmar que la radioterapia contribuye a aumentar la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama; las mejoras tecnológicas experimentadas en los últimos años han contribuido de forma importante a disminuir la toxicidad; estas mejoras permiten concentrar la radioterapia en menos sesiones, incluso en una única de forma intraoperatoria en un grupo muy seleccionado de pacientes; y que debemos seguir investigado para conocer en que pacientes podemos disminuir nuestros tratamientos, especialmente a nivel ganglionar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005 May 14-20;365(9472):1687-717.
2. Darby SC, McGale P, Taylor CW, Peto R. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol*. 2005 Aug;6(8):557-65.
3. Peuckmann V, Ekholm O, Sjögren P, Rasmussen NK, Christiansen P, Møller S, Groenvold M. Health care utilisation and characteristics of long-term breast cancer survivors: nationwide survey in Denmark. *Eur J Cancer*. 2009 Mar;45(4):625-33.
4. Drolet M1, Maunsell E, Mondor M, Brisson C, Brisson J, Mâsse B, Deschênes L. Work absence after breast cancer diagnosis: a population-based study. *CMAJ*. 2005 Sep 27;173(7):765-71.
5. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, Cirrincione CT, Berry DA, McCormick B, Muss HB, Smith BL, Hudis CA, Winer EP, Wood WC. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol*. 2013 Jul 1;31(19):2382-7.
6. Nagar H, Yan W, Christos P, Chao KS, Nori D, Ravi A. Older Patients With Early-stage Breast Cancer: Adjuvant Radiation Therapy and Predictive Factors for Cancer-related Death. *Am J Clin Oncol*. 2014 Oct 20. [Epub ahead of print].
7. Van de Water W, Bastiaannet E, Scholten AN, Kiderlen M, de Craen AJ, Westendorp RG, van de Velde CJ, Liefers GJ. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy in older breast patients with early stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2014 Mar;21(3):786-94.
8. Sen S, Wang SY, Soulos PR, Frick KD, Long JB, Roberts KB, Yu JB, Evans SB, Chagpar AB, Gross CP. Examining the cost-effectiveness of radiation therapy among older women with favorable-risk breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2014 Mar;106(3): dju008. doi: 10.1093/jnci/dju008. Epub 2014 Mar 5.
9. Rostom AY, Pradhan DG, White WF, et al. Once weekly irradiation in breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 551-555.
10. Sanz X, Algara M, Foro P, et al. Radioterapia hipofraccionada semanal en pacientes de edad avanzada con cáncer de mama. *Rev Senolíg Patol Mam* 2008; 21 (4): 145-150.
11. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, et al. The UK Standardisation of breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1086.
12. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2010 Feb 11;362(6):513-20.
13. James ML, Lehman M, Hider PN, et al. Fraction size in radiation treatment for breast conservation in early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;: CD003860.
14. Smith BD, Bentzen SM, Correa CR, et al. Fraction for whole breast irradiation: an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: 89.
15. Montero A, Sanz X, Hernanz R, Cabrera D, Arenas M, Bayo E, Moreno F, Algara M. Accelerated hypofractionated breast radiotherapy: FAQs (frequently asked questions) and facts. *Breast*. 2014 Aug;23(4):299-309.
16. Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, Haffty BG, Hahn CA, Hardenbergh PH, Julian TB, Marks LB, Todor DA, Vicini FA, Whelan TJ, White J, Wo JY, Harris JR. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Jul 15;74(4):987-1001.
17. Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, Kauer-Dorner D, Knauerhase H, Major T, Lyczek J, Guinot JL, Dunst J, Miguelez CG, Slampa P, Allgäuer M, Lössl K, Polat B, Kovács G, Fishedick AR, Wendt TG, Fietkau R, Hindemith M, Resch A, Kulik A, Arribas L, Niehoff P, Guedea F, Schlamann A, Pötter R, Gall C, Malzer M, Uter W, Polgár C; Groupe Européen de Curiethérapie of European Society for Radiotherapy and Oncology (GEC-ESTRO). 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2015 Oct 19. pii: S0140-6736(15)00471-7. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00471-7. [Epub ahead of print]
18. Rodríguez N, Sanz X, Dengra J, Foro P, Membrive I, Reig A, Quera J, Fernández-Velilla E, Pera Ó, Lio J, Lozano J, Algara M. Five-year outcomes, cosmesis, and toxicity with 3-dimensional conformal external beam radiation therapy to deliver accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Dec 1;87(5):1051-7.

19. Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1269.
20. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from TARGIT-A randomised trial. *Lancet* 2014; 383:403.
21. Valachis A, Mauri D, Polyzos NP, et al. Partial breast irradiation or whole breast radiotherapy for early breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast J* 2010; 16: 245.
22. Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, et al. Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: Long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82b and 82c Randomized Studies. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2268-2275.
23. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, Van Limbergen E, Budach V, Struikmans H, Collette L, Fourquet A, Maingon P, Valli M, De Winter K, Marnitz S, Barillot I, Scandolaro L, Vonk E, Rodenhuis C, Marsiglia H, Weidner N, van Tienhoven G, Glanzmann C, Kuten A, Arriagada R, Bartelink H, Van den Bogaert W; EORTC Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul 23;373(4):317-27.
24. Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, Nabid A, Vallis KA, White JR, Rousseau P, Fortin A, Pierce LJ, Manchul L, Chafe S, Nolan MC, Craighead P, Bowen J, McCreedy DR, Pritchard KI, Gelmon K, Murray Y, Chapman JA, Chen BE, Levine MN; MA.20 Study Investigators. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul 23;373(4):307-16.
25. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. A randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305(6): 569-575.
26. Jagsi R, Chadha M, Moni J, Ballman K, Laurie F, Buchholz TA, Giuliano A, Haffty BG. Radiation field design in the ACOSOG Z0011 (Alliance) Trial. *J Clin Oncol* 2014; 32(32):3600-6.
27. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJ, Mansel RE, Cataliotti L, Westenberg AH, Klinkenbijl JH, Orzalesi L, Bouma WH, van der Mijle HC, Nieuwenhuijzen GA, Veltkamp SC, Slaets L, Duez NJ, de Graaf PW, van Dalen T, Marinelli A, Rijna H, Snoj M, Bundred NJ, Merkus JW, Belkacemi Y, Petignat P, Schinagl DA, Coens C, Messina CG, Bogaerts J, Rutgers EJ. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2014 Nov;15(12):1303-10.