



Revista Colombiana de Cancerología

www.elsevier.es/cancerologia



ORIGINAL

Respuesta clínica en pacientes con tumores de mama tratadas con radioterapia conformacional postmastectomía en el Instituto Nacional de Cancerología, Colombia



Eduardo Guerrero^a, Holman Ballesteros^{a,b,*} y Luis Felipe Torres^a

^a Grupo área de Oncología Radioterápica y Física Médica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D. C., Colombia

^b Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá D. C., Colombia

Recibido el 9 de febrero de 2018; aceptado el 27 de septiembre de 2018

Disponible en Internet el 28 de noviembre de 2018

PALABRAS CLAVE

Neoplasias de la mama;
Radioterapia;
Mastectomía

Resumen

Introducción: El cáncer de mama es la primera causa de cáncer en el mundo con 1.671.149 casos nuevos y 521.907 muertes, cada año. La radioterapia adyuvante en pacientes con tumores T3-T4 o con ganglios linfáticos comprometidos mejora significativamente el control locorregional y la supervivencia global. Desde 2010 existe un vacío respecto a los desenlaces oncológicos y la toxicidad derivada de los tratamientos con nuevas técnicas de radioterapia empleadas en nuestra institución.

Métodos: Estudio retrospectivo, descriptivo, de tipo cohorte histórica. Se incluyeron 82 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado y que fueron tratadas en el Instituto Nacional de Cancerología con radioterapia externa técnica conformacional postmastectomía, entre el 1 de enero del 2010 y diciembre 31 del 2011.

Resultados: En el análisis se incluyeron 82 pacientes. A 6 años de seguimiento, el 87,8% (n = 72) siguen vivas con 3 pérdidas en el seguimiento: 30% recayeron y, de estas, 76% fueron a nivel sistémico y 12% a nivel regional y 12% a nivel regional y sistémico. El 16% de los pacientes presentaron complicaciones relacionadas con la radioterapia.

Conclusión: Los resultados del manejo multimodal de cáncer de mama localmente avanzado en las pacientes examinadas son similares a lo reportado por los ensayos clínicos. En futuros estudios es necesario evaluar los factores asociados a recaída regional en la institución.

© 2018 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Instituto Nacional de Cancerología.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ballesterosh.87@hotmail.com (H. Ballesteros).

KEYWORDS

Breast Neoplasms;
Radiotherapy;
Mastectomy

Clinical response in patients with breast tumours treated with postmastectomy conformal radiotherapy at the National Institute of Cancerology, Colombia

Abstract

Introduction: Breast cancer is the world's leading cause of cancer, with 1,671,149 new cases and 521,907 deaths each year. Adjuvant radiotherapy in patients with T3-T4 tumours or with positive lymph nodes improves locoregional control and overall survival. There is a gap regarding the oncological outcomes and the toxicity derived from the treatments with new radiotherapy techniques used in our Institution since 2010.

Methods: A retrospective, descriptive, historical cohort study was conducted on 82 patients with a diagnosis of locally advanced breast cancer treated with post-mastectomy conformal radiotherapy in the *Instituto Nacional de Cancerología*, between 1 January 2010 and 31 December 2011.

Results: A total of 82 consecutive patients were included in the analysis. At 6 years of follow-up 87.8% (n = 72) were still alive, with 3 losses in follow-up. There was a relapse in 30%, and of these 76% were systemic, 12% regional, and 12% regional and systemic. Complications related to radiotherapy were present in 16% of patients.

Conclusion: The outcomes of multimodal management of locally advanced breast cancer are similar to those reported by clinical trials. In future studies it will be necessary to evaluate factors associated with regional relapse in this institution.

© 2018 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Instituto Nacional de Cancerología.

Introducción

El cáncer de mama es la primera causa de cáncer en el mundo con 1.671.149 casos nuevos y 521.907 muertes cada año ¹. En Colombia según GLOBOCAN se presentaron 8.686 casos en 2012 y fallecieron 2.649 pacientes en el mismo periodo ¹. El pilar del tratamiento del cáncer de mama es la cirugía con radioterapia adyuvante y quimioterapia neoadyuvante o adyuvante ²⁻⁶.

Los estudios del *Danish Breast Cancer Cooperative Group* (DBCG) 82 b y c evaluaron la efectividad de la radioterapia adyuvante en pacientes con tumores de más de 5 cm o con ganglios positivos, la tasa de recurrencia después de 18 años fue de 73% sin radioterapia comparado con 59% en las pacientes que recibieron radioterapia ($p < 0,001$), la recurrencia local fue del 49% sin radioterapia y 14% con radioterapia ($p < 0,001$) ^{7,8}. El uso de radioterapia también redujo la frecuencia de desarrollo de metástasis a distancia de 64% a 53% ($p < 0,001$) ^{7,8}. Estos estudios se realizaron empleando técnicas de radioterapia en dos dimensiones (2D) ^{7,8}.

Desde el 2010, con el desarrollo tecnológico, en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) se han incorporado técnicas de tratamiento tridimensionales (3D-CRT) con las que se puede reducir la toxicidad asociada a la radioterapia ^{9,10}. En el INC existe un vacío respecto a los desenlaces oncológicos y la toxicidad derivada de los tratamientos con nuevas técnicas de radioterapia empleadas. El propósito del estudio es determinar la supervivencia global, la supervivencia libre de recurrencia y la toxicidad con la radioterapia conformada en la institución.

Métodos**Diseño del estudio y selección de pacientes**

Se hizo un estudio retrospectivo, descriptivo, de tipo cohorte histórica. Se seleccionaron mujeres mayores de 18 años con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama postmastectomía en estadios I a III, tratadas con radioterapia externa técnica conformada en el INC, entre el periodo: 1 de enero de 2010 y 31 de diciembre de 2011. Se excluyeron las pacientes con tumores *in situ*. Una vez identificados los pacientes que cumplían los criterios de elegibilidad, se extrajo la información de la historia clínica digital por uno de los co-investigadores. Los datos se recolectaron en REDCAP y la veracidad de la información fue verificada por la Unidad de Análisis del INC.

Cirugía y estudio histopatológico

El tratamiento quirúrgico primario fue realizado en el INC. Se realizó mastectomía y la disección de ganglios axilares en los niveles I y II. El examen histopatológico se realizó de acuerdo con el protocolo institucional e incluyó el tipo histológico del tumor según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la clasificación histopatológica, el perfil hormonal y Ki-67 ¹¹.

Radioterapia

La simulación se realizó en supino, con plano inclinado, con brazos arriba y soporte de brazos, los cortes de la

tomografía se realizaron cada 3 mm, la delimitación de volúmenes se realizó de acuerdo con las guías de RTOG de 2009¹². Se administró radioterapia a la pared torácica, incluida la cicatriz quirúrgica y a la fosa supraclavicular a la totalidad de las pacientes. La dosis prescrita fue de 50 Gy a la reja costal y a la fosa supraclavicular, administrado en 25 fracciones en un periodo de 5 semanas. Se utilizaron las recomendaciones de restricciones de dosis dadas por el QUANTEC y NSABP¹³ [anexo 1](#). Todas las pacientes fueron tratadas en acelerador lineal con energía de 6 MeV.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo. Las variables categóricas nominales y ordinales se resumieron mediante distribuciones de frecuencias absolutas y relativas. Con respecto a las variables continuas se utilizaron medidas de tendencia central y medidas de dispersión. La supervivencia global se calculó por el método de Kaplan-Meier. El evento se definió como muerte, el tiempo 0 fue la fecha de finalización del tratamiento con radioterapia y la fecha al evento fue la fecha de último seguimiento. La supervivencia libre de recaída, se calculó entre el tiempo 0 definido como la fecha de finalización de la radioterapia, el evento fue la documentación clínica o por otro método de recaída de la enfermedad, y la fecha al evento fue la fecha donde se realizó el diagnóstico de recaída. Para ambas funciones de supervivencia se censuraron los pacientes en la última fecha de seguimiento en el instituto o en la fecha en que se realizó la llamada telefónica, si no han presentado el evento (muerte o recaída). El análisis estadístico de la información se realizó en el software STATA 11.0 licenciado para el Instituto Nacional de Cancerología.

Consideraciones éticas

Por tratarse de una revisión de datos retrospectivos es una investigación sin riesgo según el artículo 11 de la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia. El estudio fue aprobado por el comité de ética en investigación institucional conforme a los estándares internacionales para investigación en humanos.

Resultados

En el análisis se incluyó como población a 82 pacientes tratadas en el periodo descrito y las características de la población se resumen en la [tabla 1](#). La mediana de edad fue 56 años, el 96% de las pacientes presentaban un estadio $\geq$ IIB. El 98,7% de las pacientes recibió mastectomía radical. El 65,8% presentó ganglios linfáticos positivos, con una mediana de 18 (rango 3 - 42) ganglios resecados y mediana de 5 ganglios comprometidos. Todas las pacientes se trataron con dosis de 50 Gy con técnica conformacional y recibieron algún tipo de quimioterapia (neoadyuvante, adyuvante o ambas). El 58,5% recibió hormonoterapia y el 21,9% terapia blanco y en el 40,2% de las pacientes se realizó reconstrucción de la mama. Las características del tratamiento se resumen en la [tabla 2](#). A 6 años de seguimiento, el 87,8% (n = 72) siguen vivos con 3 pérdidas en el seguimiento:

Tabla 1 Características clínicas de pacientes tratadas con radioterapia postmastectomía entre enero de 2010 y diciembre de 2011, Instituto Nacional de Cancerología

Edad (años)		Mediana 56 (rango 32 - 83)
Estadio	II	17,0% (n = 14)
	III	81,7% (n = 67)
	IV	1,2% (n = 1)
Histología	Ductal infiltrante	84,1% (n = 69)
	Lobulillar infiltrante	7,3% (n = 6)
	Otro	8,4% (n = 7)
Biología	Luminal A	42,6% (n = 35)
	Basal like	25,6% (n = 21)
	Luminal B	21,9% (n = 18)
	Her 2	7,3% (n = 6)
	Desconocido	2,6% (n = 2)
Grado histológico	Grado 1	9,7% (n = 8)
	Grado 2	59,7% (n = 49)
	Grado 3	28,0% (n = 23)
	Sin información	2,4% (n = 2)
Invasión linfocascular	No	46,3% (n = 38)
	Sí	53,6% (n = 44)

Tabla 2 Características del tratamiento recibido de pacientes tratadas con radioterapia postmastectomía entre enero de 2010 y diciembre de 2011, Instituto Nacional de Cancerología

Radioterapia	3D-CRT	100% (n = 82)
	50 Gy (fracciones de 2 Gy)	100% (n = 82)
	Días	33
Cirugía	Mastectomía simple	1,2% (n = 1)
	Mastectomía radical	98,7% (n = 81)
Manejo de axila	Ganglio centinela	1,2% (n = 1)
	Vaciamiento axilar	97,5% (n = 80)
	Sin información	1,2% (n = 1)
Ganglios resecados	Mediana	18 (rango 3 - 42)
	Positivos	65,8% (n = 54)
Compromiso ganglionar	Positivos	65,8% (n = 54)
	Mediana	5 (rango 0 - 31)
Quimioterapia	Neoadyuvante	25,6% (n = 21)
	Adyuvante	19,5% (n = 16)
	Ambas	54,8% (n = 45)
Homonoterapia	No	41,4% (n = 34)
	Sí	58,5% (n = 48)
Terapia blanco	No	76,8% (n = 63)
	Sí	21,9% (n = 18)
	Sin información	1,2% (n = 1)

el 30% recayó, de estos, 76% a nivel sistémico, 12% regional, 12% a nivel regional y sistémico y ninguna local ([figs. 1 y 2](#)). El 20,5% de los pacientes presentaron complicaciones relacionadas con el tratamiento ([tabla 3](#)).

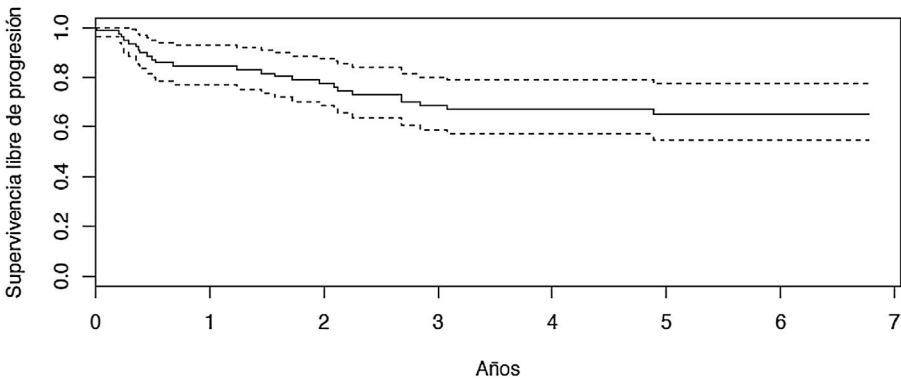


Figura 1 Supervivencia libre de progresión de pacientes tratadas con radioterapia postmastectomía entre enero de 2010 y diciembre de 2011, Instituto Nacional de Cancerología.

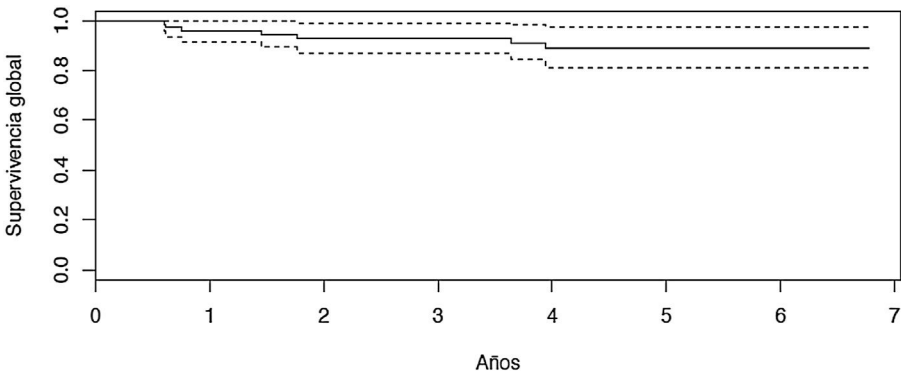


Figura 2 Supervivencia global de pacientes tratadas con radioterapia postmastectomía entre enero de 2010 y diciembre de 2011, Instituto Nacional de Cancerología.

Tabla 3 Características del tratamiento recibido de pacientes tratadas con radioterapia postmastectomía entre enero de 2010 y diciembre de 2011, Instituto Nacional de Cancerología

Neumonitis	Algún grado	3,6% (n = 3)
	No	96,3% (n = 79)
Fibrosis pulmonar	Algún grado	8,5% (n = 7)
	No	91,4% (n = 75)
Linfedema	Algún grado	7,3% (n = 6)
	No	92,6% (n = 76)
Isquemia miocárdica	Algún grado	1,2% (n = 1)
	No	98,7% (n = 81)
Fibrosis	Algún grado	3,6% (n = 3)
	No	96,3% (n = 79)
Telangiectasias	Algún grado	1,2% (n = 1)
	No	98,7% (n = 81)
Cardiomegalia	Algún grado	3,6% (n = 3)
	No	96,3% (n = 79)
Pericarditis	Algún grado	1,2% (n = 1)
	No	98,7% (n = 81)

Discusión

El estudio *Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b* (DBCCG 82b) aleatorizó a 1.789 mujeres premenopáusicas con cáncer de mama, postmastectomía, con compromiso de

ganglios axilares, tamaño tumoral mayor de 5 cm, o invasión de la piel o fascia pectoral a manejo adyuvante con radioterapia a la pared torácica y los ganglios linfáticos regionales frente a la quimioterapia CMF (ciclofosfamida, metrotexate, 5-fluororacilo) exclusiva ⁷. Este estudio demostró que la radioterapia postmastectomía no solo logró una reducción sustancial de la falla locorregional del 32% al 9% sino también una mejoría significativa en la supervivencia global del 45% al 54%. En el análisis multivariado, el estudio encontró que el tamaño del tumor primario, el número de ganglios linfáticos afectados, el grado, la edad y el uso de la radioterapia fueron todos predictores independientes significativos de cualquier tipo de recaída o muerte ⁷.

En la serie actual en la que los criterios de radioterapia adyuvante fueron dados por los resultados del DBCCG 82b y 82c se evidencia que a 6 años de seguimiento el 87,8% (n = 72) de las pacientes han sobrevivido; sin embargo, nuestra cohorte tiene un tiempo de seguimiento inferior al del DBCCG 82b, lo que puede explicar la baja mortalidad observada a 6 años. Otro factor importante que puede explicar la diferencia en la mortalidad es el uso de CMF como terapia adyuvante en el DBCCG 82b, este esquema en la actualidad ha sido reemplazado por terapias sistémicas más efectivas que han demostrado incrementar la supervivencia de estas pacientes ¹⁴.

En referencia al control locorregional, es una fortaleza del estudio el adecuado vaciamiento axilar con mediana de 18 ganglios reseca-

Tabla 4 Comparación con resultados de ensayos clínicos

Estudio	Seguimiento	Pacientes	Brazo de tratamiento	Recurrencia locorregional	Supervivencia global
82 b (7)	10 años	1.708	Radioterapia	9%	54%
			No radioterapia	32%	45%
82 c (8)	10 años	1.375	Radioterapia	8%	45%
			No radioterapia	35%	36%
82 b/c (16)	18 años	3.083	Radioterapia	14%	37%
			No radioterapia	49%	27%
Serie actual	6 años	82	Radioterapia	12%	87,8%

presentaba compromiso ganglionar axilar con mediana de 7 ganglios positivos por paciente, frente a 49,8% en el DBCCG 82b, siendo estos factores pronósticos para recaída locorregional^{7,15,16}. A pesar del alto riesgo de recaída locorregional, la proporción de pacientes con este desenlace es del 12% y se encuentra dentro del rango reportado en los ensayos clínicos, ver [tabla 4](#)^{7,8}. Todas las recaídas locorregionales ocurrieron a nivel ganglionar, este hallazgo puede ser relacionado con el bajo uso de radioterapia nodal en zonas distintas a la fosa supraclavicular que ha demostrado mejorar el control locorregional¹⁷, sin embargo, es necesario ampliar el tamaño de la muestra observada y el tiempo de seguimiento para confirmar este hallazgo¹⁸.

El 20,5% de las pacientes experimentaron algún tipo de complicaciones relacionadas con el tratamiento, la naturaleza retrospectiva hace que se deba tener cautela al hacer conclusiones sobre la toxicidad por las limitaciones en el registro de su presentación y la variabilidad de escalas para su graduación; sin embargo, la alta adherencia al tratamiento con radioterapia con 33 días de duración promedio y la baja frecuencia de pérdidas en el seguimiento (3,66% n=3) pueden explicar una toxicidad aguda aceptable.

Dentro de las debilidades del estudio se encuentra la recolección retrospectiva de la información que aumenta el riesgo de sesgos de selección y de información. Existe la posibilidad de sesgo de confusión dado que el resultado de la supervivencia global y de la recurrencia no fue ajustado por el efecto de variables pronósticas como el uso de nuevos esquemas de quimioterapia, estadio, entre otros¹⁴. No fue posible realizar ajuste multivariado a causa del limitado tamaño de muestra y la baja frecuencia de eventos por variable, que puede generar falsos negativos de las pruebas estadísticas.

Finalmente, este estudio concluye que los resultados del manejo multimodal de cáncer de mama localmente avanzado en las pacientes examinadas son similares a lo reportado por los ensayos clínicos. Es necesario en futuros estudios evaluar los factores asociados a recaída regional en la institución.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo 1. Restricciones de dosis a órganos a riesgo

Órgano	Restricción
Pulmón ipsilateral	V20 < 23% Dmed < 13 Gy V20 < 30% Dmed < 20 Gy
Pulmón contralateral	V5 < 10%
Pulmones combinados	Dmed < 7 Gy
Corazón (mama izquierda)	V20 < 5% V10 < 30% Dmed < 4 Gy V25 < 10%
Corazón (mama derecha)	V20 < 20% Dmed < 4 Gy
Mama Contralateral	V5 < 15%

Bibliografía

1. Globocan 2012 - Home 2018 [Available from: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.
2. Fisher B, Wolmark N, Redmond C, Deutsch M, Fisher ER. Findings from NSABP Protocol No. B-04: comparison of radical mastectomy with alternative treatments. II. The clinical and biologic significance of medial-central breast cancers. *Cancer*. 1981;48:1863-72.
3. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, Hudis C, Winer EP, Gradishar WJ, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol*. 2003;21:1431-9.
4. Bear HD, Anderson S, Brown A, Smith R, Mamounas EP, Fisher B, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol*. 2003;21:4165-74.
5. 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;365:1687-717.

6. McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, Ewertz M, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet*. 2014;383:2127–35.
7. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med*. 1997;337:949–55.
8. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, Hansen PS, Rose C, Andersson M, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet*. 1999;353:1641–8.
9. Wang Q, Jie W, Liang Z, Wu H, Cheng J. Postmastectomy intensity modulation radiated therapy of chest wall and regional nodes: Retrospective analysis of the performance and complications up for 5 years. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e7956.
10. Cavey ML, Bayouth JE, Endres EJ, Pena JM, Colman M, Hatch S. Dosimetric comparison of conventional and forward-planned intensity-modulated techniques for comprehensive locoregional irradiation of post-mastectomy left breast cancers. *Med Dosim*. 2005;30:107–16.
11. Lester SC, Bose S, Chen YY, Connolly JL, Baca ME, Fitzgibbons PL, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with invasive carcinoma of the breast. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133:1515–38.
12. Li XA, Tai A, Arthur DW, Buchholz TA, MacDonald S, Marks LB, et al. Variability of target and normal structure delineation for breast-cancer radiotherapy: an RTOG multi-institutional and multi-observer study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;73:944–51.
13. Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, Eisbruch A, Jackson A, Marks LB, et al. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): An Introduction to the Scientific Issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76:S3–9.
14. Jagsi R. Postmastectomy radiation therapy: an overview for the practicing surgeon. *ISRN Surg*. 2013;2013:212979.
15. Nakajima N, Oguchi M, Kumai Y, Yoshida M, Inoda H, Yoshioka Y, et al. Clinical outcomes and prognostic factors in patients with stage II-III breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy followed by surgery and postmastectomy radiation therapy in the modern treatment era. *Adv Radiat Oncol*. 2018;3:271–9.
16. Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, Jensen AR, Overgaard J. Loco-regional recurrence after mastectomy in high-risk breast cancer-risk and prognosis, An analysis of patients from the DBCG 82 b&c randomization trials. *Radiother Oncol*. 2006;79:147–55.
17. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, Van Limbergen E, Budach V, Struikmans H, et al. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:317–27.
18. Recht A, Comen EA, Fine RE, Fleming GF, Hardenbergh PH, Ho AY, et al. Postmastectomy Radiotherapy: An American Society of Clinical Oncology. American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Focused Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2016.