

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA  
UNAN- MANAGUA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**



**TESIS PARA OPTAR AL TITULO DE ESPECIALISTA EN  
RADIOTERAPIA ONCOLOGICA**

**TEMA:**

**Manejo Radioterápico de pacientes con Cáncer de Mama localmente avanzado remitidas del Hospital Bertha Calderón en el periodo comprendido entre el 2013- 2015.**

**AUTOR:**

**Dra. Osmara Suhey Calero Romero.  
R4 de la Especialidad de Radioterapia Oncológica.**

**TUTORA:**

**Dra. Ana Isabel Ocampo Zúñiga.  
Especialista en Radioterapia Oncológica.**

**ASESOR METODOLOGICO**

**Dra. Marianela Corriols.  
Ph.D en Metodología de la Investigación**

**Marzo 2018, Managua Nicaragua**

## DEDICATORIA

A Dios por ser el forjador de mi camino y a la Virgen María que nos cubre con su manto.

En honor mis padres Luis Alberto Calero y Juana Romero Rodríguez, por su apoyo incondicional y por alentarme siempre a cumplir mis metas, quienes a pesar de los sacrificios y adversidades dieron todo para que culminara con éxito esta carrera.

A mis hermanas por siempre estar a mi lado.

A la memoria de mi abuela Fermina Calero.

## AGRADECIMIENTOS

A mis maestros quienes se han tomado el arduo trabajo de transmitirme sus conocimientos

A mis compañeros, con los que he compartido grandes momentos

A nuestros queridos pacientes, fuente de aprendizaje permanente.

## **LISTA DE ACRONIMOS**

ASCO: American Society of Clinical Oncology

BCT Breast Conservation therapy

CNR: Centro Nacional de Radioterapia

EBCTCG: Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group

Gy: Grey, Escala de medición de radiaciones ionizantes

HBCR: Hospital Bertha Calderon Roque

HRT: Terapia de Reemplazo Hormonal

HER 2: Receptor 2 del Factor de Crecimiento Epidérmico Humano

HF-WBI: Hypofractionated Whole Breast irradiation

IARC: International Agency for Research Cancer.

NSABP: National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project OPS: Organización Panamericana de Salud

OMS: Organización Mundial de la Salud

QT: Quimioterapia

RT: Radioterapia

SG: Sobrevida Global

SLE/PLE: Sobrevida Libre de enfermedad/ Periodo libre de enfermedad

SNC: Sistema Nervioso Central

TAM: Tamoxifeno

## Resumen

De Enero del 2013 a Diciembre 2015, en el Centro Nacional de Radioterapia Nora Astorga se analizó la situación actual del manejo Radioterápico de pacientes remitidas del HBCR. El método de estudio utilizado fue el descriptivo, observacional, retrospectivo de corte transversal. El análisis de la información se realizó en el software estadístico SPSS, v. 20. Entre los principales resultados se destaca la prevalencia de cáncer de mama en pacientes mayores de 60 años con el 31.4%, el Estadio clínico más frecuente fue el III A con el 42%, el 86% de las pacientes presentaban ganglios positivos y el 66% presento invasión linfovascular. La dosis de RT mayormente utilizada fue 50Gy a pared costal y Ganglios locorregionales en planificación 2D con un esquema convencional de 2Gy diario. El 56% de las pacientes presento complicaciones agudas a Grado I y II principalmente en piel y hematológicas. El control Locorregional se logró en el 72% y la Sobrevida Global fue de 85.7%, la cual al relacionarla con el estado ganglionar disminuye significativamente. El Estadio clínico con mejor SG y PLE fue el estadio II B con el 100% en comparación con el Estadio clínico IIIC el cual reporto 84.6% y 46.2% respectivamente.

## INDICE

### Contenido

I. INTRODUCCION .....	3
II. ANTECEDENTES.....	5
III. JUSTIFICACION.....	7
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	9
V. OBJETIVOS.....	10
OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	10
VI. MARCO TEORICO .....	11
1. Factores de riesgo .....	11
Edad.....	11
Factores familiares .....	12
Predisposición hereditaria al cáncer de mama .....	12
Factores hormonales.....	13
Factores dietéticos y de estilo de vida.....	13
Enfermedad benigna de mama .....	13
Densidad de mama .....	13
Radiación Ionizante.....	14
2. Screening y diagnóstico precoz en el Cáncer de Mama .....	14
Cribado mamográfico para el cáncer de mama .....	14
USG .....	14
Uso Resonancia Magnética .....	15
3. Factores Pronósticos.....	15
Márgenes quirúrgicos .....	15
Manejo de la Axila .....	16
Marcadores tumorales.....	17
4. Clasificación del cáncer de mama .....	17
5. Tratamiento.....	18
Evolución de la cirugía en el cáncer de mama .....	18
Quimioterapia.....	21
Hormonoterapia.....	21

Terapias Blanco.....	22
Tratamiento radiante .....	23
VII. HIPOTESIS DE INVESTIGACION.....	38
VIII. DISEÑO METODOLÓGICO .....	39
IX. RESULTADOS .....	43
X. DISCUSION DE RESULTADOS .....	58
XI. CONCLUSIONES.....	62
XII. RECOMENDACIONES .....	63
XIII. BIBLIOGRAFÍA.....	64

## I. INTRODUCCION

El cáncer de mama es una enfermedad con una evolución natural compleja por lo que, a pesar de los avances de la oncología moderna, es la primera causa de muerte en la mujer en el ámbito mundial, con cerca de 500 mil muertes cada año, de las cuales el 70% ocurre en países en desarrollo. <sup>(1)</sup>

Del total de casos de cáncer diagnosticados en 2012, el 25% fueron de mama. La prevalencia y mortalidad irá en aumento, ya que, según las previsiones de la OMS, para 2025 habrá 2,5 millones de nuevos casos y hasta 800.000 muertes. <sup>(2)</sup>

En Estados Unidos es el cáncer más común en las mujeres, independientemente de su raza o grupo étnico. En el 2012 más de 224,147 mujeres y 2,125 hombres recibieron un diagnóstico de cáncer de mama, 41,150 mujeres y 405 hombres murieron por esta enfermedad <sup>(2)</sup>.

Para América Latina y el Caribe, el cáncer de mama es el más frecuente, de acuerdo con la Organización Panamericana de la Salud (OPS), se detectó esta neoplasia en más de 408 mil mujeres y se estima que para 2030, se elevará un 46 por ciento. El riesgo de enfermar es superior en las mujeres con nivel socioeconómico alto, pero el riesgo de morir es mayor entre las mujeres que habitan países pobres, debido a un menor acceso a los servicios de salud para la detección temprana, tratamiento y control <sup>(3)</sup>.

Nicaragua reporta una tasa de incidencia de 18.3 casos por 100,000 habitantes, con una mortalidad del 12.3 y una prevalencia a 5 años del 25.7, según estimaciones de la OMS. Dichas cifras no son alentadoras, tomando en cuenta que en nuestro país muchas de estas mujeres son cabezas de familia y establecen una función en el desarrollo, maternidad y crianza de los hijos. <sup>(3)</sup>

En el Centro Nacional de Radioterapia se atienden en promedio 250 casos nuevos por año correspondiendo a la segunda neoplasia más frecuente. El tratamiento del cáncer de mama es multimodal basado en la cirugía, Quimioterapia, Hormonoterapia y Radioterapia. El tratamiento radiante en cáncer de mama es con intención curativa o paliativa y según la modalidad de aplicación es adyuvante o complementaria.



En el control local la RT en cáncer de mama juega un papel muy importante, según NSABP-B17 en estadios tempranos la RT reduce el riesgo de recurrencia de 35% a 19.8% a 15 años. En estados avanzados la RT postmastectomia reduce el riesgo de recurrencia de 49% a 14%, disminución en la metástasis a distancia de 64% a 53% y mejora la supervivencia global de 37% a 47%.<sup>(28)</sup>

A pesar de la calidad y eficiencia de los servicios de salud, el tratamiento oncológico cada vez más constituye un reto que debe de vencerse creando modelos de manejo integral que puedan ofrecer mayores oportunidades de supervivencia para nuestras pacientes.

Esta situación debe alertar a las autoridades del país a reconocer que esta es una pandemia que va en aumento y así generar un consenso de manejo que contribuya a mejorar la calidad de vida de las pacientes, permitiendo su adaptación a los avances científicos a medida que se vayan produciendo y a las necesidades específicas de cada paciente en particular.

## II. ANTECEDENTES

El cáncer de mama es una de las enfermedades que no hacen distinción entre la población de países desarrollados y en desarrollo y es el tipo de cáncer con mayor presencia en las mujeres a nivel mundial.

De acuerdo con las cifras de la IARC, se calculó en el 2012 un total de 1.671.149 casos nuevos en todo el mundo. La tendencia de la morbilidad es ascendente, asimismo, la tendencia en la mortalidad por Cáncer de Mama aumenta en la mayoría de los países con excepción de Estados Unidos, Inglaterra, Canadá, Holanda, Dinamarca, Noruega y Australia.

En Nicaragua, según el perfil epidemiológico de la OMS fallecieron por cáncer en promedio 2,224 personas, aproximadamente 6 personas diariamente. La Tasa de Mortalidad por tumores malignos x 100,000 habitantes presento una tendencia ascendente de 36.1% a 39.4%; registrándose 17,729 defunciones, 53.40 fueron femeninas, 79.64% urbanos y 74.2% en personas mayores de 50 años a más. Hubo un aumento por neoplasias de mama pasando la tasa de 7.72 a 11.06 por 100,000 habitantes.

A partir de datos similares donde se ha observado un aumento en la prevalencia de cáncer de mama, diferentes investigadores han realizado esfuerzos por identificar los posibles factores relacionados con la sobrevida en pacientes con cáncer de mama. Berger Chow, Rivera Torres et al (2003) realizaron un estudio en el Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales sobre la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama relacionado con factores pronósticos donde se registró el mayor número de defunciones en pacientes con cáncer mamario en estadios clínicos III y IV. Concluyendo que en estadios más avanzados de cáncer mamario se reduce la supervivencia de las pacientes, recomendándose la detección selectiva habitual del cáncer mamario cada 1-2 años, ya sea sólo con mamografía o complementada con exploración clínica anual.<sup>(28)</sup>

Similares resultados reporto Martínez Bermúdez, Bonilla Cruz (2005), en su estudio “Sobrevida de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama Hospital Bertha Calderón Roque 1998-2003” donde se encontró que la supervivencia acumulada disminuye

gradualmente en el tiempo, con una tasa de supervivencia media a 20 meses del 50%, a los 40 meses 22% y a los 30 meses disminuye significativamente posterior a la terapia.

Frech Alvarez (2016) llevó a cabo un estudio con el propósito de comparar la calidad de vida entre mujeres mastectomizadas con posterior reconstrucción mamaria y mujeres con mastectomía sin reconstrucción, reportando mejor calidad de vida y mayor satisfacción en aquellas a las cuales se le realizó la reconstrucción en comparación con aquellas que no. Se encontró asociación entre el estado civil, el estatus de trabajo actual y la auto percepción sobre la situación económica personal, con el índice calidad de vida. Así mismo en este estudio las mujeres que no tienen pareja estable, que no están trabajando y que se perciben con situación económica regular o mala, presentaron puntajes significativamente menores del índice global de calidad de vida. <sup>(26)</sup>

En marzo 2017 Larios Zambrana, realizó un estudio en Hospital Carlos Roberto Huembes donde se valoró el comportamiento clínico patológico del cáncer de mama de enero 2011-diciembre 2015, a través de este estudio se determinó que el 100% de las pacientes estudiadas eran mujeres mayores de 50 años en estadios clínicos avanzados, en el 84% se obtuvo un reporte histopatológico de carcinoma ductal infiltrante y se encontraron como factores de riesgo el estado hormonal y su relación con el estadio clínico así como el consumo de tabaco, licor y la obesidad. <sup>(25)</sup>

### III. JUSTIFICACION

El Cáncer representa relativamente hoy en día un problema de salud en los países en desarrollo, no escapando Nicaragua de este problema. Crear acciones para controlar esta enfermedad es un reto que exige soluciones multifactoriales. <sup>(4)</sup>

Debido a la mayor concientización de la población y programas de detección precoz los tumores se detectan en estadíos más precoces. Los tratamientos son cada vez menos mutilantes, con el desarrollo progresivo se ha generado un aumento de las tasas de curabilidad y opciones de tratamiento en los casos de enfermedad avanzada, lo que permite aumentar la supervivencia y mejorar la calidad de vida. <sup>(5)</sup>

En el Centro Nacional de Radioterapia se brinda tratamiento con radiaciones ionizantes como terapia complementaria del manejo multidisciplinario de esta patología, pero en la actualidad no se ha creado un consenso que permita establecer las directrices terapéuticas en la lucha contra esta enfermedad.

A través de esta investigación se pretende conocer cuál es el manejo radioterápico utilizado en el Centro Nacional de Radioterapia en las pacientes con cáncer de mama remitidas del HBCR, así como los parámetros clínicos más importantes de esta enfermedad, el control local y la sobrevida global de estas pacientes lo cual permitirá conocer el impacto obtenido con el manejo multidisciplinario, así de esta manera poder establecer protocolos de manejos y por ende unificar estrategias para el mejor control de la enfermedad y contribuir a mejorar la sobrevida.

**Tema**

Manejo Radioterápico de pacientes con Cáncer de Mama localmente avanzado remitidas del Hospital Bertha Calderón en el periodo comprendido entre el 2013- 2015.

#### IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de mama es la segunda causa de muerte por cáncer en las mujeres Nicaragüenses.

En el Hospital de referencia Bertha Calderón, se registra una incidencia de aproximadamente 256 casos de cáncer de mama por año, de los cuales el mayor porcentaje lo representan las mujeres mayores de 50 años con un 59.6%, seguido de un 33.2% para mujeres entre 35-49 años.

El tratamiento es multidisciplinario y permite involucrar a diferentes especialidades. En los últimos 20 años, con el progreso en las técnicas quirúrgicas, el tratamiento quimioterápico, hormonal y la radioterapia, se han obtenido resultados aún mejores. <sup>(11)</sup>

Conocer el abordaje terapéutico, así como sus resultados, es de suma importancia en el tratamiento de esta enfermedad, por tal razón nos planteamos la siguiente pregunta:

**¿Cuál es el manejo Radioterápico de pacientes con Cáncer de Mama localmente avanzado remitidas del Hospital Bertha Calderón Roque al Centro Nacional de Radioterapia Nora Astorga en el periodo comprendido entre el 2013- 2015?**

## **V. OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Determinar cuál es el manejo Radioterápico de pacientes con Cáncer de Mama localmente avanzado remitido del Hospital Bertha Calderón en el periodo comprendido entre el 2013-2015.

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

1. Caracterizar los aspectos sociodemográficos y clínicos más importantes (Tipo histológico, estadios clínicos, localización, volumen tumoral, ganglios afectados, modalidades terapéuticas,) de la población en estudio.
2. Describir el manejo radioterápico recibido en las pacientes (tipo de planificación, dosis, fraccionamiento y oportunidad tiempo y duración de la RT)
3. Identificar las complicaciones agudas y tardías del tratamiento radioterápico en los pacientes en estudio.
4. Determinar el periodo libre de enfermedad (control local y distante) y sobrevida global de las pacientes en estudio.

## VI. MARCO TEORICO

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea fundamentalmente causada por la acumulación progresiva de aberraciones genéticas, (mutaciones, amplificaciones cromosómicas, deleciones, reordenamientos, translocaciones) y mutaciones de la línea germinal, esta última representan sólo alrededor del 10% de todos los cánceres de mama, mientras que la gran mayoría de los cánceres de mama parece ocurrir esporádicamente y se atribuyen a alteraciones genéticas somáticas. <sup>(6)</sup>

Epidemiológicamente, representa la segunda causa de cáncer en el mundo después del cáncer de pulmón y es el más frecuente entre las mujeres con un estimado de 1,67 millones de nuevos casos diagnosticados en 2012 (25% de todos los cánceres). La incidencia es similar en las regiones del mundo, con tasas que van desde 13.9 por 100.000 en África media y Asia oriental y 14.3 para América del norte respectivamente. <sup>(3)</sup>

En Nicaragua, sin embargo, no se tiene estadísticas concretas del impacto de esta enfermedad. Para el 2012 Globocan reportó que el cáncer de mama representaba la segunda causa más frecuente por cáncer en las mujeres, únicamente superado por el cáncer de cérvix, según los egresos reportados por el Ministerio de salud esta enfermedad ha ido en crecimiento con cifras que van desde 543 para el 2011 a 893 para el año pasado. <sup>(3)</sup>

### 1. Factores de riesgo

#### Edad

Se ha estimado que aproximadamente el 50% de las mujeres que desarrollan cáncer de mama no tienen ningún factor de riesgo identificable más allá del aumento de la edad, donde las tasas aumentan rápidamente hasta los 50 años y el sexo femenino.

Las mujeres jóvenes premenopáusicas, menores de 35 años de edad, presentan menores tasas de incidencia y es más probable que estas sean portadoras de un gen de susceptibilidad al cáncer de mama. También presentan tumores en etapas clínicas más



avanzadas y tienen una forma biológicamente más agresiva de la enfermedad, lo que resulta en disminución de las tasas de supervivencia libre de enfermedad. <sup>(6)</sup>

Para mujeres en sus 30 años el riesgo anual de desarrollar cáncer de mama es de aproximadamente 0.07%, el cual aumenta con la edad. <sup>(11)</sup>

### Factores familiares

Una historia familiar de cáncer de mama ha sido reconocida como un factor de riesgo para la enfermedad, pero sólo 5% a 10% de las mujeres que desarrollan cáncer de mama tienen una verdadera predisposición hereditaria. En general, el riesgo de desarrollar cáncer de mama se incrementa 1,5 veces a 3 veces si una mujer tiene una madre o hermana con cáncer de mama. <sup>(6)</sup>

El riesgo real que la historia familiar transmite, depende del número de familiares afectados y de su edad al momento del diagnóstico. <sup>(11)</sup>

### Predisposición hereditaria al cáncer de mama

Las mutaciones de los genes de susceptibilidad BRCA1 y BRCA2 están asociadas con un aumento significativo en el riesgo de cáncer de mama y carcinoma de ovario, y representan del 5% a 10% de todos los cánceres de mama. <sup>(6)</sup>

Estas mutaciones se heredan de forma autosómica dominante. El riesgo estimado de desarrollo del cáncer de mama en portadores de mutaciones varía de 26% a 85%, y el riesgo de cáncer de ovario del 16% al 63% y 10% a 27%, respectivamente, en los portadores de BRCA1 y BRCA2. <sup>(6)</sup>

Otros genes de alta penetrancia tales como (p53, PTEN, ATM, NBS1 o LKB1), genes de baja penetrancia como los genes del citocromo P450 (CYP1A1, CYP2D6, CYP19), familia de la glutatión S-transferasa (GSTM1, GSTP1), alcohol y genes del metabolismo de un carbono (ADH1C y MTHFR), Genes de reparación del ADN (XRCC1, XRCC3, ERCC4/XPF) y genes que codifican moléculas de señalización celular (PR, receptores de estrógenos) TNF-alfa o proteína de choque térmico 70 (HSP70)) son factores que también contribuyen en la fisiopatología del cáncer de mama.<sup>(11)</sup>

### Factores hormonales

El desarrollo de cáncer de mama en muchas mujeres parece estar relacionado con las hormonas reproductivas femeninas, particularmente estrógenos endógenos, edad temprana de la menarca, nuliparidad o la edad tardía al primer embarazo y la edad tardía de la menopausia aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de mama.

El uso de estrógeno y progesterona (HRT) combinada también aumenta el riesgo de cáncer de mama y se asoció con una razón de riesgo (HR) de 1,24 ( $p < 0,001$ ) para el desarrollo de cáncer de mama en comparación con el placebo. <sup>(6)</sup>

### Factores dietéticos y de estilo de vida

El riesgo de cáncer aumenta linealmente con la cantidad de alcohol consumido, una disminución de la ingesta de nutrientes como la vitamina C, ácido fólico, y  $\beta$ -caroteno puede aumentar el riesgo relacionado con el consumo de alcohol. <sup>(6)</sup>

La obesidad se asocia con un mayor riesgo de recurrencia y aumento de la mortalidad por cáncer de mama en aproximadamente 35-40%. Las mujeres con un índice de masa corporal de  $\geq 31.1$  tienen 2,5 veces más riesgo de desarrollar cáncer de mama. El efecto adverso sobre la mortalidad por todas las causas fue mayor cuando el aumento de peso fue superior al 10%, lo que sugiere que el índice de masa corporal al momento del diagnóstico puede ser el predictor más relevante del resultado de cáncer de mama. <sup>(12)</sup>

### Enfermedad benigna de mama

Lesiones benignas de mama se clasifican como no proliferativa o proliferativa. La enfermedad proliferativa con hiperplasia atípica se asocia con un mayor riesgo de desarrollo de cáncer (RR=4,0 a 5,0). <sup>(6)</sup>

### Densidad de mama

La densidad mamaria ha convertido en un importante predictor de riesgo de cáncer de mama, y hace que la detección de cáncer más difícil. Las mujeres con densidad de la

mama > 75% tienen aumento de 4,7 veces en las probabilidades de desarrollar cáncer mama en comparación con aquellos con > 10%.<sup>(6)</sup>

### Radiación Ionizante

La exposición a la radiación ionizante aumenta el riesgo de cáncer de mama, y el aumento es particularmente marcado por la exposición a una edad temprana. Un marcado aumento de riesgo de desarrollo de cáncer de mama se ha informado en mujeres que recibieron irradiación manto para el tratamiento del linfoma de Hodgkin antes de 15 años edad.<sup>(6)</sup>

## **2. Screening y diagnóstico precoz en el Cáncer de Mama**

### Cribado mamográfico para el cáncer de mama<sup>(13)</sup>

La mamografía sigue siendo el estándar de oro para el cribado de cáncer de mama en población general. En el año 2015, la IARC declaró que, de acuerdo con la mejor evidencia disponible en la actualidad, los exámenes de mamografía reducen el riesgo de mortalidad por cáncer de mama en un 23% en mujeres de entre 50 y 69 años.<sup>(16)</sup>

La RM de mama y el ultrasonido han demostrado ser de mayor sensibilidad que la mamografía en la detección temprana de los cánceres de mama. Sin embargo, a diferencia de mamografía, estas dos modalidades no han demostrado reducir la mortalidad del cáncer de mama.<sup>(7)</sup>

En la actualidad, se están utilizando ultrasonidos y MRI como complemento a la mamografía para detectar el cáncer de mama en las mujeres con un riesgo elevado de cáncer.<sup>(14)</sup>

### USG<sup>(7)</sup>

El ultrasonido es capaz de identificar pequeñas masas palpables indetectables por la presencia de tejido mamario denso, lo cual es una limitación inherente de la mamografía. Más de 90% de los cánceres identificados en la ecografía son en mujeres con >50% de la densidad de mama.

Las indicaciones apropiadas para el Ultrasonido de mama

1. Evaluación y caracterización de las masas palpables de mama.
2. Una evaluación adicional de hallazgos anormales que se observan en una mamografía o una resonancia magnética de mama.

#### Uso Resonancia Magnética <sup>(7)</sup>

1. Las mujeres con riesgo de por vida de cáncer de mama alto (> 20% riesgo de por vida por modelo Gail), como en los casos de familia con antecedentes de cáncer de mama y la predisposición genética debido a mutaciones de genes de supresión tumoral BRCA 1 y 2
2. Las mujeres con cáncer de mama recién diagnosticado para detectar cáncer en la mama contralateral oculta.
3. Las mujeres post aumento de senos y con implantes mamarios.
4. Para evaluarla presencia de lesiones multifocales o multi céntricas
5. Evaluación antes y después de la terapia neoadyuvante para definir la extensión de la enfermedad, respuesta al tratamiento y valorar las pautas tratamiento a implementar.

El uso de métodos diagnósticos es esencial para la detección temprana y a su vez permiten visualizar cambios moleculares iniciales y detectar de manera más rápida y selectiva a las personas que están en alto riesgo. <sup>(17)</sup>

Los avances que se están obteniendo en el conocimiento del cáncer y de las técnicas de diagnóstico están produciendo una auténtica revolución en el campo de la oncología evitando que una parte de la población llegue a padecer esta enfermedad. <sup>(17)</sup>

### **3. Factores Pronósticos**

#### Márgenes quirúrgicos <sup>(13)</sup>

El estado de los márgenes en el carcinoma de mama invasivo es un factor terapéutico y pronóstico.

Se consideran márgenes negativos aquellos en los cuales la tinta que utilizan los patólogos para marcación del tumor no está en contacto con los mismos.

Casos en los que dichos márgenes se encuentren positivos se debe de realizar una cirugía adicional, reexcisión para obtener márgenes negativos o la realización de una mastectomía.

Si la reexcisión es técnicamente factible para permitir la terapia de conservación de la mama, esto se puede hacer con resección del margen involucrado guiado por la orientación de la muestra de resección inicial.

En el caso de pacientes con conservación de la mama con márgenes microscópicos focales positivos, en la ausencia de componente intraductal extenso debe de indicarse dosis de radioterapia con un refuerzo al área donde estaba localizado el tumor (lecho tumoral).

#### Manejo de la Axila <sup>(1)</sup>

Cuando existe afectación axilar, la supervivencia a los 10 años pasa del 76 al 48%.

El pronóstico según el número de ganglios afectados sería:

- 1-3, supervivencia a 10 años del 63%.
- 4 o más, supervivencia a 10 años del 27%.
- Más de 10, supervivencia a 5 años de 0-31%.

La relación tamaño del tumor y el número de ganglios afectados sería: en los tumores mayores 1 cm existe un 16,7% de metástasis axilares.

En la disección axilar tradicional de los niveles I y II se recomienda evaluar al menos 10 ganglios para una correcta etapificación de la axila. En caso de tener menos de 10 ganglios, el manejo se individualiza de acuerdo con las características de la paciente. La disección de los ganglios del nivel III sólo está indicada si existe enfermedad macroscópica a ese nivel.

(18)

**Pacientes con alto riesgo de recidiva tumoral:**

1. Edad menor de 50 años
2. Invasión linfovascular
3. Enfermedad de alto grado nuclear
4. Pacientes con márgenes focales positivos

Marcadores tumorales <sup>(17)</sup>

El uso de marcadores tumorales, los más utilizados el CEA y el Ca 15,3, no se consideran estándares ni para el estadiaje inicial ni para el seguimiento. El uso principal está en la vigilancia postoperatoria y en la monitorización tras la quimioterapia, terapia hormonal o radioterapia. Son útiles en la enfermedad diseminada en la monitorización de la evolución y del tratamiento por lo que se deben de realizar en el seguimiento de las pacientes con enfermedad metastásica.

Los resultados de los Marcadores Tumorales deben interpretarse en el contexto de todas las informaciones disponibles, incluyendo los hallazgos clínicos, las pruebas de imagen y otros test sanguíneos.

**4. Clasificación del cáncer de mama**

Los tumores de mama se dividen en diferentes grupos, se sabe que las clasificaciones basadas en la expresión génica tienen importantes efectos sobre la supervivencia y el pronóstico. El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea compuesta por diferentes subtipos histológicos. Esta heterogeneidad da lugar a presentaciones clínicas diferentes y lleva diferentes marcadores moleculares subyacentes. La determinación de la clasificación del tumor basándose en la variabilidad fenotípica y genómica proporcionará información importante sobre el curso de la enfermedad y facilitará la determinación del modelo terapéutico más relevante. <sup>(8)</sup>

## 5. Tratamiento

La evaluación de un paciente de recién diagnóstico inicia con la determinación de la operabilidad. La presencia de metástasis distantes al diagnóstico tradicionalmente es considerada como una contraindicación de la cirugía.

En pacientes con estadios I, II, T3N1 M0 el manejo inicial es quirúrgico. En dichas pacientes la evaluación consiste en determinar si son candidatas a BCT o a procedimientos más invasivos. <sup>(14)</sup>

### Evolución de la cirugía en el cáncer de mama

La cirugía juega el principal rol en el tratamiento del cáncer de mama temprano y localmente avanzado. Aunque la cirugía se había constituido como la primera herramienta terapéutica, los primeros procedimientos eran muy radicales y mutiladoras, basados en el modelo de diseminación del cáncer de mama propuesto por William Stewart Halsted, quien proponía que el cáncer avanzaba de un modo organizado. <sup>(9)</sup>

Esto conllevó a que las primeras intervenciones incluyeran una cirugía radical de la mama y la amputación del miembro superior en el lado de la mama involucrada con el fin de detener la extensión de la enfermedad. El tratamiento quirúrgico (resección amplia) se asociaba a altas tasas de recaída local y poca supervivencia. <sup>(11)</sup>

Con el tiempo, se observó que el 30% de pacientes sin compromiso ganglionar, presentaban metástasis a distancia, poniéndose en tela de juicio el modelo de “**progresión organizada**” de Halsted. Diversos ensayos clínicos, mostraron que el pronóstico de la enfermedad no variaba si se comparaban las cirugías conservadoras de la mama con la mastectomía radical y con el tiempo se mostró que la supervivencia global no presentaba diferencia, mientras que las tasas de recurrencia local-regional disminuían con el uso de la radioterapia. (5)

En la actualidad el tratamiento del cáncer de mama, se basa en un trípode equilibrado: Cirugía, radioterapia y quimioterapia.

### **Terapia Conservadora del seno BCT**

La terapia conservadora del seno tiene como objetivo fundamental el control local. (2)

Dicha cirugía consiste en la realización de Lumpectomía más biopsia del ganglio centinela adicionándole la radioterapia. La adición de la Radioterapia a la BCT ha provisto resultados en supervivencia similares a los reportados con la MRM, preservando la cosmesis y disminuyendo las tasas de recurrencia local. (2).

Esto conlleva a la realización de ensayos clínicos aleatorizados los cuales apoyan la CC + RT como equivalente a la mastectomía y disección axilar en pacientes con Ca de mama EC I y II con mismas tasas de SG y SLE.

El estudio NSABP B-06 demostró tasas de recurrencia de 39% con lumpectomía sola vs 14% al asociarse con la RT, el metaanálisis realizado por el EBCTCG demostró una disminución en la recurrencia local y muerte por cáncer de mama con la adición de la RT. El boost asociado a la irradiación total de la mama produjo una reducción de las tasas de recurrencia de 10% a 6%. Los factores pronósticos más importantes en estos estudios fueron la adición de la RT y poder lograr márgenes negativos. Algunas diferencias encontradas en el patrón de recurrencia local y a distancia eran independientes a factores como: CIE, Edad, Estatus ganglionar.

### **Ganglio centinela <sup>(18,20)</sup>**

La biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) es el procedimiento de elección para la estadificación axilar del cáncer de mama, y permite seleccionar un subgrupo de pacientes en los que la linfadenectomía axilar no aporta ningún beneficio adicional.

Se denomina de esta manera al ganglio o ganglios linfáticos regionales que reciben el drenaje linfático directamente desde el tumor primario y son detectables

### **Ganglio Secundario**

Es aquel o aquellos que presentan una captación del trazador en la línea de progresión linfática desde el GC, habitualmente con menor actividad, claramente diferenciada.



Criterios de indicación:

1. Carcinomas infiltrantes T1, T2 y T3, siempre que la axila sea clínica, ecográfica y patológicamente (si procede, ya sea citológica o histológicamente) negativa.
2. En los casos de carcinoma intraductal con:
  - a. Indicación de mastectomía, o
  - b. Alto riesgo para microinfiltración o infiltración en base a alguno de los siguientes criterios (evidencia 2++): - Diámetro  $\geq 3$  cm. - Palpable. - Alto grado histológico. - Comedonecrosis.
3. En el carcinoma de mama en el varón se siguen las mismas indicaciones que en la mujer

**Enfermedad localmente avanzada <sup>(19)</sup>**

Los pacientes que presentan cáncer de mama requieren atención de un equipo multidisciplinario que incorpora imágenes de diagnóstico, quimioterapia, cirugía, y la evaluación de la patología, incluyendo bases moleculares, radiación y, si está indicado, terapias hormonales y biológicas.

El resultado del tratamiento para una paciente puede depender del grado en el que se integra este enfoque multidisciplinario y la experiencia del equipo de tratamiento, lo cual es especialmente importante en el manejo de pacientes con enfermedad localmente avanzada, ya que estos pacientes tienen el mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad sin tratamiento óptimo y requieren la toma de decisión más compleja.

La introducción de la quimioterapia neoadyuvante, adyuvante y regímenes de terapia hormonal ha mejorado significativamente el pronóstico. Además, la introducción de terapias biológicas ha ofrecido mejoras adicionales y el aumento de la erradicación de la enfermedad loco regional.

El pronóstico de los pacientes con enfermedad localmente avanzado, tratados antes de la disponibilidad de la quimioterapia eran muy pobres, con tasas de supervivencia a 5 años de

sólo el 25%. Estudios más recientes reportan tasas de supervivencia a 5 años cerca del 80% para pacientes en estadio IIIA y 45% para los pacientes con estadio IIIB.

### Quimioterapia

1. El objetivo primario del tratamiento es mejorar la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global mediante la remoción de la enfermedad macroscópica, junto al manejo de la enfermedad microscópica para evitar las metástasis a distancia que constituyen la mayor causa de la mortalidad.
2. El objetivo secundario es tener un buen control locorregional, el mejor resultado cosmético y con las menores secuelas.

El beneficio de QT es más pronunciado en tumores ER-negativos. Se recomienda en la gran mayoría de los cánceres de mama con TNBC, HER2-positivo y en tumores luminales de alto riesgo. En tumores ER-positivos, la QT ejerce al menos parcialmente su efecto por inducción de falla ovárica. <sup>(14)</sup>

La adición de taxanos mejora la eficacia de la QT, independientemente de la edad, el estado ganglionar, el tamaño o el grado del tumor, la expresión del receptor de esteroides o el uso de tamoxifeno, pero a costa de un aumento de la cardiotoxicidad. <sup>(14)</sup>

### Hormonoterapia

El descubrimiento de las hormonas hizo pensar en la teoría endocrina de la etiología del cáncer mamario, siendo éste debido a un desequilibrio hormonal. Así se emplearon como tratamiento la ooforectomía, la administración de testosterona, la adrenalectomía, el uso de la cortisona e incluso la hipofisectomía, con muy pocos resultados cuando no, nulos.

Un 75% del total de las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama presentan RH positivos, de lo que se deriva la importancia de este tratamiento. La hormonoterapia ha sido el primer tratamiento dirigido frente a una diana específica, el RE. Los datos del metaanálisis del EBCTCG publicado en la revista Lancet en el año 2005, muestran la falta

de respuesta de este tratamiento en las pacientes con RE negativos y una relación directa entre la positividad de los RE y la eficacia del mismo.

### **Pre menopáusicas**

#### Adyuvancia

El TAM, 20 mg diarios durante 5-10 años, es el tratamiento estándar en pacientes premenopáusicas con RE positivos, consiguiendo una reducción del riesgo relativo de recidiva del 45% y de muerte del 32% en mujeres menores de 50 años. También reduce el riesgo de desarrollar cáncer de mama contralateral.

El uso de tamoxifeno se asocia con un mayor riesgo de complicaciones tromboembólicas, hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio. <sup>(14)</sup>

### **Posmenopáusicas**

En la mujer posmenopáusica se producen los estrógenos en la periferia, fundamentalmente en la glándula suprarrenal y en el tejido adiposo, mediante la conversión por la enzima aromatasas de andrógenos a estrógenos. Los Inhibidores de la Aromatasas bloquean esta enzima disminuyendo los niveles circulantes de estrógenos.

En función de su mecanismo de acción se clasifican en dos grupos: a) esteroideos, que se unen de manera irreversible a la aromatasas (examestano) y b) no esteroideos, cuya unión es potencialmente reversible (anastrozol y letrozol).

#### Terapias Blanco

Entre todos los subtipos de cáncer de mama, HER2-positivo ha tenido el mayor progreso en la última década. La introducción de nuevas terapias anti-HER2, como pertuzumab y T-DM1, fue un adelanto significativo.

Trastuzumab combinado con QT en pacientes con sobreexpresión / amplificación de HER2 reduce el riesgo de recurrencia en aproximadamente la mitad, comparado con QT solo, está aprobado en pacientes con enfermedad con ganglios positivos y en pacientes N0 con tumores de 2 cm. En la mayoría de los estudios, el trastuzumab es administrado por un año.

Tratamiento radiante (21, 22, 23,24)

El hallazgo en 1895 de los rayos X por Wilhelm Röntgen y los estudios del matrimonio Curie con el radium, inician la terapia radioactiva anticancerosa y, en ella, la de los tumores malignos de la mama. Así se usaron las técnicas de braquiterapia con introducción de agujas radioactivas en el tejido canceroso, la irradiación intersticial, las técnicas de alto voltaje y otras, que han llegado hasta nuestros días.

La radioterapia juega un papel importante en el tratamiento del cáncer de mama. Desde el mismo momento de su descubrimiento, la radiación y cáncer han ido íntimamente unidos.

Actualmente, más de dos tercios de todos los pacientes diagnosticados de cáncer precisarán de radioterapia en algún momento de la evolución de su enfermedad. En más de un 40% de los pacientes curados de un cáncer, la radioterapia ha tenido un papel destacado, y un 16% de las curaciones del cáncer es directamente atribuible a la radioterapia de manera exclusiva. Y el cáncer de mama, el más frecuente en mujeres, responsable de más de una cuarta parte de todos los cánceres, ha sido uno de los más beneficiados.

La gran mayoría de mujeres diagnosticadas de cáncer de mama recibirán radioterapia como parte de su tratamiento curativo: todas aquellas en las que se realice una cirugía conservadora de la mama y una gran parte de las que sean sometidas a una mastectomía.

La radioterapia postoperatoria reduce significativamente el riesgo de recurrencia locorregional y mejora la supervivencia libre de enfermedad (DFS).

Tres importantes ensayos clínicos aleatorios han demostrado un beneficio significativo en el control local, DFS y supervivencia global (OS) con la adición de radioterapia para pacientes con cáncer de mama en estadios II y III (DBCG 82 B, DBCG 82C,). Además de estos datos, el meta-análisis del EBCTCG concluyó que por cada cuatro recidivas locales evitadas se evitaría 1 muerte por cáncer de seno durante los próximos 15 años.

Sin embargo, a pesar de que se ha demostrado el papel de la RT en el control locorregional del cáncer de mama, muy pocas pacientes logran concluir el tratamiento debido a los periodos largos, esto ha llevado a la sugerencia de un fraccionamiento corto como un nuevo estándar después de BCS para el cáncer de mama en etapa inicial. El estudio del

RMH/GOC evaluó el efecto tardío en los tejidos normales y control local, las tasas de recidiva local a 10 años en los grupos que recibieron 50 Gy, 39 Gy y 42.9 Gy fueron 12.1%, 14.8% y 9.6%, respectivamente.

Se realizaron dos estudios que se corrieron de manera simultánea START A / START B donde se evaluaron diferentes esquemas y fraccionamientos de RT, en ambos se concluyó que el HF-WBI ofrece un control loco regional y tasas de efectos tardíos del tejido normal similares al fraccionamiento estándar. El estudio Canadiense evaluó el subgrupo de pacientes con mayor beneficio de HF-WBI. Basado en esos estudios ASTRO público en el 2011 un consenso sobre el uso de hipofraccionamiento, el cual fue revisado y modificado en el 2018 concluyendo que todo paciente con enfermedad en cualquier estadio clínico, sometido a cualquier esquema de QT y que el volumen de tejido mamario reciba menos de 105% de la prescripción, podría beneficiarse del tratamiento hipofraccionado. Los esquemas recomendados de fraccionamiento de dosis son 42.5 Gy en 16 fracciones y 40 Gy en 15 fracciones durante 3 semanas.

Por lo tanto, la HF-WBI, basada en estudios precedentes durante las últimas dos décadas, ofrece una oportunidad para mejorar la conveniencia del paciente, reducir los costos de atención médica y un mayor acceso a la atención sin sacrificar los resultados del tratamiento.

En la actualización de la ASCO 2016, se analiza el papel de la RT postoperatoria en pacientes T1-T2, con 1-3 ganglios positivos sin neoadyuvancia. Para este subgrupo específico de pacientes existen algunos factores tanto del paciente como del tumor que podrían disminuir el riesgo de recurrencia local por lo cual se debe de valorar adecuadamente aquellos pacientes en los cuales la RT podría aumentar el riesgo de complicaciones resultantes de la PMRT.

Posterior al tratamiento de RT 20-40% de los pacientes experimentaran recurrencia local y 50% recurrencias aisladas, dependiendo del tratamiento inicial en muchos de estos pacientes que han recibido previamente RT de la pared torácica después de un tratamiento quirúrgico, se ha demostrado que el tratamiento de la recidiva local con re irradiación es factible.

Actualmente se evaluó el impacto de la RT en cáncer de mama metastásico, 6% de las mujeres recién diagnosticadas con cáncer de mama tienen enfermedad en estadio IV. Se realizó un estudio prospectivo en pacientes con Cáncer de mama metastásico que recibieron RT al primario, la tasa de SG a 3 años fue 43.4%, en comparación con 26.7%, respectivamente en pacientes sin RT, en el análisis multivariado la RT se asoció con una reducción del 30% del riesgo de muerte, por lo que se concluyó que los pacientes con enfermedad metastásica extensa en el diagnóstico también se beneficia de LRT, al igual que los pacientes con características desfavorables.

En conclusión, la radioterapia tiene un papel importante y todas las directrices recomiendan la radioterapia como un tratamiento complementario tanto en la enfermedad temprana como localmente avanzada.

## **INDICACIONES DE RT EN CA DE MAMA** (14, 15, 28, 29,30)

### **Estadio clínico I, II A-B o T3N1M0**

#### BCT más Disección axilar

- Ganglios negativos:
  1. Radioterapia a toda la mama con o sin boost a nivel de la cicatriz.
  2. Considerar irradiación ganglionar en pacientes con tumores centrales o mediales
  3. Tumores mayores a 2 cm
  4. Factores de riesgos (mujeres jóvenes ILV (+)).
  
- 1-3 ganglios linfáticos axilares positivos:
  1. Radioterapia a toda la mama con o sin boost a nivel de la cicatriz.
  2. Irradiación de la región infra, supraclavicular, mamaria interna y cualquier parte de la región axilar en riesgo de recurrencia.
  
- $\geq 4$  ganglios linfáticos positivos:
  1. Radioterapia a toda la mama con o sin boost a nivel de la cicatriz.
  2. Irradiación de la región infra, supraclavicular, mamaria interna y cualquier parte de la región axilar en riesgo de recurrencia.

### Mastectomía

- Ganglios negativos, tumor  $\leq 5$  cm o márgenes  $\geq 1$  mm:
  1. No indicaciones de RT
- Ganglios negativos, tumor  $\leq 5$  cm o márgenes  $\leq 1$  mm:
  1. RT a la pared costal
  2. Irradiación ganglionar en pacientes con tumores centrales o mediales o tumores mayores a 2 cm o con factores de riesgos (mujeres jóvenes ILV (+)).
- Ganglios negativos, tumor  $\geq 5$  cm o márgenes positivos:
  1. RT a la pared costal
  2. Irradiación de la región infra, supraclavicular, mamaria interna y cualquier parte de la región axilar en riesgo de recurrencia
- 1-3 ganglios axilares positivos:
  1. RT a la pared costal
  2. Irradiación de la región infra, supraclavicular, mamaria interna y cualquier parte de la región axilar en riesgo de recurrencia.
- $\geq 4$  ganglios positivos:
  1. Radioterapia a toda la mama con o sin refuerzo a nivel de la cicatriz.
  2. Irradiación de la región infra, supraclavicular, mamaria interna y cualquier parte de la región axilar en riesgo de recurrencia.

### **Estadios localmente avanzados**

- Radioterapia (RT) tras quimioterapia neoadyuvante
  1. RT solo sobre la mama en casos de estadios menores a T3 y
  2. Se anexaran las áreas ganglionares si estadio clínico inicial  $> c$  T3 y/o con ganglios positivos  $N > 1$  (incluidos los casos con estudio previo de ganglio centinela positivo (GC+))
- Para Cáncer de mama inoperable o localmente avanzado
  1. Radioterapia a la mama y pared torácica

2. Irradiación de la región infra, supraclavicular, mamaria interna y cualquier parte de la región axilar en riesgo de recurrencia.

- RT como tratamiento local exclusivo en determinadas circunstancias:

1. Pacientes ancianas frágiles, que presentan comorbilidades significativas.
2. Contraindicación para la cirugía o rechazo de la paciente a la misma.
3. Tumores inoperables refractarios a tratamiento sistémico.

### **Tratamiento de las recurrencias**

- Recurrencia local

Si el tratamiento fue Mastectomía sin RT previa

1. Resección quirúrgica si es posible + RT

- Recurrencia regional o locorregional sin RT previa

1. Axilar: Resección + RT
2. Supraclavicular: RT
3. Mamaria interna: RT

- Recurrencia local cutánea

Se valorara RT con Rayos X superficiales o electrones

### **CONSIDERACIONES TECNICAS**

Simulación y adquisición de imágenes

- Para la planificación de radiación de mama completa, se debe realizar una TC con un espesor de corte de 3 a 5mm en decúbito supino o decúbito prono.

- La TC debe extenderse en dirección cefálica para comenzar en ángulo mandibular y extenderse hasta L1 para incluir hígado total en Cáncer de Mama Derecha y 6 cm debajo de cúpula diafragmática para abarcar todo el volumen pulmonar en cáncer de mama izquierda.



- La cabeza del paciente se coloca con la barbilla levantada y puede girarse ligeramente hacia el lado contralateral si es necesario para mantenerla fuera del campo de radiación.
- En casos de Cáncer de mama bilateral, se coloca a la paciente con ambos brazos hacia la cabeza o se puede realizar de forma independiente, debe de quedar un gap de 1-1.5cm en la línea media entre los campos tangenciales para evitar la sobre posición de los mismos.
- En decúbito prono, el paciente se coloca con los brazos hacia arriba y la cabeza girada lejos del pecho tratado, hacia la mama tratada o en una posición neutral, dependiendo del estilo del accesorio y la comodidad individual del paciente.
- El seno ipsilateral cae en la parte abierta del tablero, mientras que la mama contralateral se retira y se apoya debajo del paciente. El posicionamiento prono puede ser particularmente útil para pacientes con senos grandes con el fin de reducir el tamaño de separación del tejido y minimizar el pliegue inframamario.

#### **Determinación de Volúmenes Blanco**

La Comisión Internacional de Unidades y Medidas de Radiación (ICRU) , ha elaborado el informe Prescripción, Registro y Elaboración de Informes de la Terapia con Haces de fotones (ICRU Report 62, Suplemento ICRU Report 50) que aporta una serie de recomendaciones, variaciones e incertidumbre de dosis, lo cual es imprescindible para la planificación del tratamiento.

Mama	<p><b>El borde craneal</b> debe estar por debajo de la cabeza de la clavícula y en la inserción de la segunda costilla.</p> <p><b>Borde caudal</b> se define por la pérdida de tejido mamario.</p> <p><b>Borde Medio</b> la frontera está en el borde del esternón y no debe cruzar la línea media.</p> <p><b>Borde lateral</b> está definido por la línea axilar media, pero depende del tejido mamario.</p> <p><b>Borde anterior</b> es la piel o unos pocos milímetros de la superficie de la piel (para la información de la dosis)</p> <p><b>Borde posterior</b> excluye los músculos pectorales y los músculos de la pared torácica.</p> <p>Los volúmenes no debe incluir estos músculos o los nervios</p>
Lumpectomía	Seroma, clips quirúrgicos, y las diferencias notables en la glándula mamaria,

cavidad	todo el tejido debe ser incluido. Comparación con la mama contralateral puede ser útiles, particularmente cuando clips quirúrgicos no están presentes. Todos los estudios de imagen deben ser revisados antes de la planificación para ayudar en la delimitación de este volumen. Este volumen no debe extenderse más allá del tejido mamario
Lumpectomía CTV	Lumpectomía con una expansión de 1,0 a 1,5 cm. este volumen no debe extenderse en los músculos pectorales y / o los músculos de la pared torácica
Lumpectomía PTV	Lumpectomía CTV + margen de incertidumbre basado en la configuración y el movimiento del paciente predicho (generalmente 0.5-1.0 cm). Esto puede volumen extenderse fuera de la superficie del paciente y en los músculos pectorales y / o los músculos de la pared torácica. Los ajustes a este volumen pueden ser necesaria para los propósitos de reporte de dosis. PTV EVAL 5mm por debajo de la piel.
Mama + Pared torácica	<p><b>El borde craneal</b> debe estar por debajo de la cabeza de la clavícula y en la inserción de la segunda costilla.</p> <p><b>Borde caudal</b> se define por la pérdida de tejido mamario.</p> <p><b>Borde Medio</b> la frontera está en el borde del esternón y no debe cruzar la línea media.</p> <p><b>Borde lateral</b> está definido por la línea axilar media, pero depende del tejido mamario.</p> <p><b>Borde anterior</b> es la piel o unos pocos milímetros de la superficie de la piel (para la información de la dosis)</p> <p><b>Borde posterior Incluye</b> los músculos pectorales y los músculos de la pared torácica.</p> <p>Los volúmenes no debe incluir estos músculos o los nervios</p>
Pared Torácica	<p>Incluye la cicatriz de la mastectomía</p> <p><b>Borde craneal:</b> cabeza de la clavícula</p> <p><b>Borde caudal:</b> se define por la pérdida de tejido mamario.</p> <p><b>Borde anterior:</b> piel</p> <p><b>Borde posterior:</b> incluye músculo pectoral, pared torácica, los nervios.</p> <p><b>Borde lateral:</b> la frontera está en el borde del esternón y no debe cruzar la línea media.</p> <p><b>Borde medial:</b> La frontera está en el borde del esternón y no debe cruzar la línea media.</p>

Supraclavicular  CTVn_L4	<p>C: Incluye la extensión craneal de la arteria subclavia (es decir, 5 mm de craneo de la vena subclavia)</p> <p>Ca: Incluye la vena subclavia con margen de 5 mm, conectando así con el borde craneal del CTVn IMN</p> <p>V. Músculo esternocleidomastoideo, borde dorsal de la clavícula.</p> <p>D: Pleura</p> <p>M. Incluyendo la vena yugular sin margen; excluyendo la glándula tiroides y la arteria carótida común.</p> <p>L: Incluye los músculos escalenos anteriores y se conecta al borde mediano de CTVn_L3</p>
Nivel Axilar I  CTVn_L1	<p>C: Medial: 5 mm craneal a la vena axilar</p> <p>Lateral: máx. Hasta 1 cm por debajo del borde de la cabeza humeral, 5 mm alrededor de la vena axilar</p> <p>Ca: A nivel de 4 -5 costilla, teniendo también en cuenta el efecto visible de la biopsia de ganglios centinela.</p> <p>V: Pectoral mayor y menor</p> <p>D: Cranealmente hacia arriba de los vasos toraco dorsales y más caudalmente hasta una línea imaginaria entre la parte anterior borde del músculo dorsal ancho y los músculos intercostales.</p> <p>Medial: Nivel 2, el nivel interpectoral y la pared torácica.</p> <p>Lateral: Craneal hasta una línea imaginaria entre el músculo pectoral mayor y músculo deltoides y más caudal hasta una línea entre el músculo pectoral y dorsal ancho.</p>
Nivel Axilar II  CTVn_L2	<p>C: Incluye la extensión craneal de la arteria axilar (5 mm craneal de la vena axilar)</p> <p>Ca: El borde caudal del músculo pectoral menor.</p> <p>V: Músculo pectoral menor.</p> <p>D: Hasta 5 mm dorsal de la vena axilar o de las costillas y los músculos intercostales</p> <p>M: Borde medial del músculo pectoral menor</p> <p>Lat: Borde lateral del menor músculo pectoral.</p>
Nivel Axilar III  CTVn_L3	<p>C: Incluye la extensión craneal de la arteria subclavia (5 mm craneal de la vena subclavia)</p> <p>Ca: 5 mm caudal a la vena subclavia.</p> <p>V: Musculo pectoral mayor</p> <p>D: Hasta 5 mm dorsal de la vena subclavia o costilla y músculos intercostales.</p> <p>M: Unión de subclavia y venas yugulares internas</p> <p>L: Lado medial del menor músculo pectoral</p>
Mamaria Interna	<p>C: Límite Caudal de CTVn_L4</p> <p>Ca: Lado craneal de la 4ª costilla (en casos seleccionados 5ª costilla.</p> <p>V: Límite ventral del área vascular</p> <p>D: Pleura</p> <p>M: 5 mm de la vena mamaria interna (arteria en la parte craneal incluyendo hasta el espacio intercostal)</p> <p>L: 5 mm de la vena mamaria interna (arteria en la parte craneal incluyendo hasta el espacio intercostal)</p>

### **Evaluación del Histograma Dosis Volumen<sup>(15,30)</sup>**

Evaluación de **PTV de mama:** Al menos el 95% de los PTV Eval de mama recibirán al menos el 95% (47,5 Gy) de la dosis prescrita de la mama de una dosis de 50 Gy (o 40,6 Gy si se utiliza hipofraccionamiento a dosis de 42.7Gy). **Variación Aceptable:** Al menos el 90% de las evaluaciones de mama PTV recibirán al menos el 90% (45 Gy) de la dosis total de mama prescrita de 50 Gy (o 38,4 Gy si se utiliza hipofraccionamiento.)

**Lumpectomía PTV Eval:** Por protocolo: Al menos el 95% de Lumpectomia PTV Eval recibirá al menos 58.9-60.8 Gy, que es el 95% de la dosis prescrita de refuerzo acumulativo de 62-64 Gy (o al menos 52-53.9 Gy que es 95% de 54.7-56.7 Gy si se utilizó hipofraccionamiento. **Variación Aceptable:** Al menos el 90% de Lumpectomia PTV Eval recibirá al menos 55.8-57.6 Gy que es 90% de la dosis prescrita de refuerzo acumulativo de 62-64 Gy (o al menos 49.2-51 Gy que es 90% de 54.7- 56.7 Gy si se utilizó hipofraccionamiento.

**Mamas contralateral** Por protocolo: la dosis del seno contralateral no excede los 310 cGy y no más del 5% excede los 186 cGy. Variación aceptable: la dosis máxima no excede de 496 cGy y no más del 5% excede los 310 cGy

**Pulmón Ipsilateral:** Por protocolo: No más del 15% del pulmón ipsilateral supera los 20 Gy. Variación aceptable: No más del 20% del pulmón ipsilateral supera los 20 Gy. Por protocolo: No más del 35% del pulmón ipsilateral supera los 10 Gy. **Variación aceptable:** No más del 40% del pulmón ipsilateral supera los 10 Gy. Por protocolo: no más del 50% del pulmón ipsilateral supera los 5 Gy. Variación aceptable: No más del 55% del pulmón ipsilateral supera los 5 Gy.

**Pulmón Contralateral:** Por protocolo: No más del 10% del pulmón contralateral excede los 5 Gy. Variación aceptable: No más del 15% del pulmón contralateral excede 5 Gy

**Corazón** Por protocolo: No más del 5% del corazón entero excede los 20 Gy para los cánceres de mama del lado izquierdo y el 0% del corazón excede los 20 Gy para los cánceres de mama del lado derecho. **Variación aceptable:** No más del 5% del corazón completo excede los 25 Gy para los cánceres de mama del lado izquierdo, y el 0% del corazón excede los 25 Gy para los cánceres de mama del lado derecho.

Según protocolo: no más del 30% del corazón completo excede los 10 Gy para los cánceres de seno del lado izquierdo y no más del 10% del corazón excede los 10 Gy para los cánceres de seno del lado derecho. **Variación aceptable:** No más del 35% del corazón completo excede los 10 Gy para los cánceres de mama del lado izquierdo y no más del 15% del corazón excede los 10 Gy para los cánceres de mama del lado derecho.

Por protocolo: la dosis media cardíaca no excede los 400 cGy. Variación aceptable: la dosis media del corazón no supera los 500 cGy. Se debe hacer todo lo posible para que la exposición cardíaca a la radiación sea lo más baja posible.

**Tiroides:** Si se prescribe 62-64 Gy: Por protocolo: la dosis máxima de punto no excede el 2% de la dosis prescrita (la dosis máxima de punto no excede de 1.24-1.28 Gy). **Variación aceptable:** la dosis máxima de punto no excede el 3% de la dosis prescrita (la dosis máxima de punto no excede de 1.86-1.92 Gy)

### **Complicaciones Agudas y Tardías de la RT<sup>(13,29,30)</sup>**

Si bien la radiación claramente tiene un lugar en el tratamiento del cáncer de mama, existen riesgos asociados con cualquier terapia. El riesgo de complicación se puede minimizar sustancialmente a través de la aplicación de técnicas de tratamiento apropiadas y selección de pacientes. Desafortunadamente, a pesar de los mejores esfuerzos, un porcentaje de pacientes desarrollará secuelas de la terapia.

La radiación añadida a la cirugía axilar se asocia con un aumento del riesgo de linfedema. Esto es debido a que los canales linfáticos que drenan la extremidad superior y la mama se interrumpen con ambas técnicas. La radiación sola en la mama tiene una tasa más baja de linfedema en las extremidades superiores.

The Early Breast Cancer Trialists en 2005 reportó un incremento pequeño pero real del riesgo de segundas neoplasias, predominantemente cáncer de pulmón y cáncer contralateral.

La lesión cardíaca por radioterapia abarca una variedad de síndromes clínicos. Estas complicaciones se correlacionan fuertemente con la dosis y el volumen utilizados. Los efectos clínicos de la radiación en estos pacientes son en gran parte relacionados con la incidencia de enfermedad arterial coronaria.

### **Complicaciones Agudas**

Las primeras complicaciones de la radioterapia mamaria surgen durante el tratamiento, semanas o meses después de la finalización de la radioterapia, que incluyen alteraciones agudas de la piel, edema de la mama, necrosis grasa, calcificaciones distróficas, neumonía inducida por la radiación y derrame pleural. Los efectos secundarios agudos del tratamiento

generalmente son autolimitantes y se resuelven entre 4 y 6 semanas después de que se completa la radioterapia.

### **Reacciones agudas de la piel**

La gravedad de la reacción depende de factores relacionados con el tratamiento, como la energía del haz, la dosis por fracción, la duración del tratamiento, el uso de bolus, el sitio de tratamiento, así como factores específicos del paciente, como el tipo de piel y la diabetes.

Después de la exposición de la piel a la radiación ionizante, se pueden observar varias fases distintas de respuesta. El primero es un eritema temprano transitorio visto a las pocas horas de la irradiación, que desaparece después de 24-48 horas; se puede observar con una respuesta descamativa seca o húmeda de 3 a 6 semanas después de comenzar el tratamiento de radiación.

Con la dosificación estándar, la radiación de la mama causará eritema de la piel y descamación seca en 80-90% de los pacientes, y en 30-50% el eritema puede ser más severo asociado con la sensibilidad de la piel. Se puede observar una descamación húmeda irregular, confinada principalmente a los pliegues de la piel, como la axila o el pliegue inframamario, en el 5-10% de los pacientes

### Fatiga

La fatiga asociada a la radiación puede ser leve o moderada, aparece a la cuarta semana de tratamiento, este desaparece de 4-6 semanas después del finalizado el mismo.

### Necrosis grasa

La asociación de la terapia radiante con el procedimiento quirúrgico resulta en necrosis del tejido directa o indirectamente.

## **Complicaciones Tardías**

### Neumonitis

Consiste en una consolidación u opacidad localizada en el campo de tratamiento resultando en una exudación aguda en el espacio alveolar y migración de células inflamatorias. Ocurre 4-12 semanas después de finalizado el tratamiento.

### Dolor crónico

Los pacientes con cáncer de seno pueden informar dolor en las regiones irradiadas de la mama, la pared torácica o los ganglios durante años después del tratamiento. Se realizó una encuesta a 127 sobrevivientes de cáncer de mama que fueron en promedio 3 años después del tratamiento y reveló que el 27% informó dolor crónico.

El dolor se calificó como leve en gravedad para el 90% de los pacientes. Los sitios de dolor afectados fueron mama 86%, brazo ipsilateral 69% y axila ipsilateral 81%. El dolor en los tres sitios se informó en el 58%.

La prevalencia de dolor fue del 27% después de la lumpectomía con RT y del 23% después de la mastectomía sola.

### Fibrosis

La influencia de la dosis total y el tamaño de la fracción en el desarrollo de la fibrosis mamaria subsiguiente se demuestra mediante un estudio de la Universidad de Hamburgo que evaluó las secuelas radiológicas a largo plazo utilizando los criterios LENT-SOMA80 en tres grupos de mujeres sometidas a BCT con un mínimo de 6 años de seguimiento: el grupo 1 recibió 60 Gy de dosis total de mama con fracciones de 2,5 Gy (1983-1987, n = 45); grupo 2-55 Gy dosis total con fracciones de 2.5 Gy (1988-1993, n = 345); y grupo 3-55 Gy dosis total en fracciones de 2 Gy (1993-1995, n = 200). Grados 2-3 fibrosis de la mama desarrollada en 58%, 51% y 20% de los pacientes en los grupos 1-3, respectivamente.

El efecto de la hipofracción y la latencia para desarrollar fibrosis subcutánea fue estudiado por Bentzen et al. de Aarhus, Dinamarca. Los estudios de fraccionamiento compararon dos grupos de pacientes con cáncer de mama tratados con irradiación post-mastectomía entre

1978 y 1982. Este estudio encontró que la incidencia de fibrosis aumentó con el tiempo durante los primeros 4 años de seguimiento. A los 3.2 años, el 90% de la fibrosis se había expresado. Se demostró una latencia más larga para la fibrosis más severa a los 4,4 años, en comparación con la fibrosis de grado 1 que se había desarrollado en <2 años. La incidencia de fibrosis moderada a grave fue casi el doble en el esquema hipofraccionado, 2 fracciones por semana, 96% versus 45% en el esquema de 5 fracciones por semana.

#### Telangiectasia y atrofia de la piel

Telangiectasias o dilataciones de la vasculatura dérmica que se encuentran a unos pocos milímetros de la epidermis pueden ocurrir después de la radiación para el cáncer de mama. Varios estudios que examinaron la radiación posterior a la mastectomía demostraron que la incidencia de telangiectasia se ve afectada por la dosis total de radiación, el tamaño de la fracción más grande y la aparición de descamación húmeda.

#### Linfedema

El edema del brazo o linfedema en pacientes con cáncer de mama es causado por una interrupción del proceso de filtración normal que se produce entre capilares, tejido intersticial y linfático vasos en el brazo.

La adición de radiación supraclavicular y / o axilar después de una disección da como resultado una mayor incidencia de linfedema. La incidencia de linfedema tras la disección de los ganglios axilares y la irradiación ganglionar oscila entre el 9% y el 58% en los estudios presentados.

#### Inmovilidad del hombro

El deterioro del movimiento del hombro es principalmente la consecuencia del tratamiento axilar. El tipo de tratamiento quirúrgico y si se usa irradiación nodal influye en la probabilidad de consecuencias posteriores en el hombro. La causa del deterioro del movimiento del hombro después de la disección y la radiación de los ganglios axilares es probablemente multifactorial. El daño al músculo pectoral es más probablemente el factor importante para el desarrollo de la disfunción del hombro.



### Plexopatía braquial

La plexopatía braquial después de la radioterapia es poco común y se ve típicamente solo cuando se ha administrado radiación ganglionar. El síndrome clínico se presenta con más frecuencia con parestesias, y se asocia con dolor y / o debilidad en el brazo ipsilateral. La debilidad tiende a ser lentamente progresiva. La aparición de los síntomas se puede ver dentro de los 6 meses de completar la radiación. Si bien algunos estudios documentan que la mayoría de los pacientes desarrollan síntomas en 3 años, otros han demostrado que el riesgo es progresivo con el tiempo. Pierce et al. del grupo de Harvard informaron que 20 (1.2%) de 1624 pacientes desarrollaron plexopatía braquial. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 10 meses (rango 1.5-77 meses) y en 17 (85%), los síntomas se resolvieron por completo en 1-2 años.

Ciento veintiocho mujeres irradiadas en los estudios DBCG 82B y 82C post-mastectomía fueron evaluadas con exámenes neurológicos exhaustivos para detectar la presencia de cualquier neuropatía. a dosis a los ganglios supraclaviculares y axilares fue de 50 Gy en 25 fracciones en este estudio. Después de una mediana de seguimiento de 4.1 años, se observó en el 9% y los síntomas incapacitantes en el 5%. Hubo una mayor incidencia de plexopatía después de la radiación en pacientes que recibieron quimioterapia ( $P = 0.01$ ) y tenían menos de 47 años (0.04). Treinta y tres pacientes que no recibieron radiación no tuvo ocurrencia de plexopatía.

### Morbilidad cardíaca

La lesión por radiación al corazón se ve con mayor frecuencia en el pericardio. El pericardio parietal desarrolla grados variables de fibrosis que reemplaza el tejido adiposo externo. La radiación para el cáncer de mama del lado izquierdo se ha asociado con una mayor morbilidad y mortalidad por cardiopatía isquémica. La mortalidad cardíaca y la técnica de radioterapia asociada se han estudiado ampliamente en el ensayo de Estocolmo. Este ensayo incluyó a 960 pacientes con cáncer de mama inscritas durante 1971-1976 que fueron asignadas aleatoriamente a RT preoperatoria, RT posoperatoria o solo a la mastectomía. No hubo disminución en la supervivencia global asociada con la radiación en este ensayo. En cambio, hubo un beneficio con la radiación (pre y pos RT versus controles

quirúrgicos) durante todo el período de seguimiento que fue de significación límite ( $p = 0,09$ ).

## **VII. HIPOTESIS DE INVESTIGACION**

El tratamiento del Cáncer de mama con RT adyuvante podría tener un efecto significativo en el control locorregional, periodo libre de enfermedad y sobrevida global en los pacientes atendidos en el CNR.

## VIII. DISEÑO METODOLÓGICO

### **Tipo de estudio:**

De acuerdo al método de investigación es un estudio observacional, según el propósito del diseño, el tipo de estudio es descriptivo. De acuerdo a la clasificación de ocurrencia de los hechos y registro de la información el estudio es retrospectivo.

### **Área de estudio:**

Centro Nacional de Radioterapia.

### **Población de estudio:**

Caso: Pacientes con cáncer de mama que recibieron tratamiento con intención curativa en el CNR, remitidas del HBCR en el periodo comprendido de enero 2013 a diciembre 2015.

**Universo:** El universo de pacientes en este periodo fue de 217, los cuales cumplían con la definición de caso. Se tomaron 140 pacientes entre el rango de edad de 18 a 60 años que eran los expedientes que cumplían con los criterios de inclusión. Lo cual proporciona un Intervalo de confianza del 97%, con solo un 3% de margen de error.

### **Criterios de inclusión:**

1. Pacientes remitidas a Radioterapia para recibir tratamiento radiante con intención curativa.
2. Estadios clínicos avanzados
3. Que hayan finalizado el tratamiento radiante.
4. Que tengan reporte histopatológico con diagnóstico de Cáncer de Mama.
5. Expediente clínico completo en CNR y HBCR.
6. Pacientes sin enfermedad metastásica al diagnóstico ni cáncer inflamatorio.

### **Criterios de exclusión:**

1. Que no cuenten con los criterios antes descritos.

**Fuente de Información:** Secundaria, revisión de expedientes y llamadas telefónicas a pacientes y familiares.

### **Procedimientos para la recolección de la información**

Primeramente, se solicitó apoyo en el área de estadística para la realización de la presente investigación.

El día de la recolección de la información se levantará una ficha de recolección de datos de cada expediente de la cual se extraerá la información necesaria para dar respuesta a los objetivos propuestos.

### **Análisis de datos**

Se creó una base de datos en el SPSS versión 20, en la cual previo al análisis se realizará limpieza de los datos. Se presentarán los resultados en distribución de frecuencias según las categorías epidemiológicas de sexo, edad y ocupación.

Se realizara el análisis de supervivencia Global y periodo libre de enfermedad utilizando las curvas de sobrevida de Kaplan Meier. Los resultados se presentarán en tablas y/o gráficos

### **Consideraciones Éticas**

Puesto que no se intentara cambiar una conducta médica, sino tomar datos del expediente clínico y llamadas telefónicas para saber el status del paciente, se considera como investigación sin riesgo, por tanto el consentimiento informado se obtuvo sin formularse por escrito, por lo cual se tomó como base el consentimiento informado por el paciente antes de iniciar tratamiento.

**OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES**

<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Valor</b>
<b>Edad</b>	El tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento actual	20-39 40-60
<b>Sexo</b>	Característica filogenético que diferencia al hombre de la mujer.	Femenino Masculino
<b>Procedencia</b>	Departamento del país del cual procede la paciente	Pacífico Central Costa
<b>Localización del tumor</b>	Cuadrante del tejido mamario donde se encuentra el tumor	CSE CIE CII CSI
<b>Tamaño tumoral</b>	Hace referencia a la extensión transversal del tumor en su punto más ancho	De < 5cm ≥ de 5cm
<b>Grado histológico</b>	Escala Blomm Richardson (formación de túbulos, núcleos e índice mitótico) ver anexo	Grado I Grado II Grado III
<b>Invasión</b>	Cuando las células del cáncer de mama irrumpen en los vasos sanguíneos o en los canales linfáticos.	Vascular Linfática Perineural
<b>Componente intraductal</b>	La presencia o ausencia invasión del estroma mamario	Extenso In situ
<b>Márgenes quirúrgicos</b>	Extirpación del cáncer de mama completo junto con un reborde de tejido normal.	Libres Próximos o cercanos Positivos
<b>Receptores hormonales</b>	Son proteínas localizadas principalmente en el núcleo, que al unirse a las hormonas esteroideas regulan la transcripción de genes.	
<b>Formula Ganglionar</b>	Total de ganglios afectados con enfermedad tumoral	Sin ganglios Ganglios negativos Ganglios positivos 1-3 Mas de 4 ganglios
<b>Tipo de cirugía</b>	Procedimiento quirúrgico realizado en las pacientes	BCT Tumorectomia Cuadrantectomia MS MRM
<b>Esquemas de QT</b>	Es el uso de fármacos para destruir las células cancerosas.	FAC CMF AC Taxanos
<b>Tipo de QT</b>	Según la finalidad y la combinación farmacológica	Neoadyuvante Adyuvante

**Manejo Radioterapéutico en pacientes con Cáncer de Mama tratados en el CNR.**

---

<b>Numero de ciclos de QT</b>	Cantidad de ciclos de Quimioterapia administrados	Menos de 4 4-8 Más de 8 ciclos
<b>Técnica de radioterapia</b>	Forma en la que se administra la RT, utilizando placas de Rayos x o TAC	2D 3D
<b>Dosis de fraccionamiento RT</b>	Dosis por sesión de Radioterapia	180-200cGy Hipo fraccionamiento
<b>Dosis total</b>	Cantidad de dosis total administrada	50 Gy 60 Gy
<b>Área irradiada</b>	Lugar anatómico del cuerpo donde se aplica la radioterapia	Mama total Pared torácica Ganglios locorregionales
<b>Fecha del ultimo tratamiento oncológico</b>	Día de aplicación del ultimo tratamiento oncológico	
<b>Fecha de ingreso al CNR</b>	Día de valoración en el CNR	
<b>Fecha de simulación</b>	Día de la adquisición de imágenes para la planificación del tratamiento	
<b>Fecha de inicio de tratamiento</b>	Día de inicio de la Radioterapia	
<b>Fecha de fin de tratamiento</b>	Día de finalización de la Radioterapia	
<b>Fecha de última consulta</b>	Ultima valoración médica en CNR	
<b>Fecha de fallecimiento</b>	Día de fallecimiento	
<b>Fecha de diagnóstico de recidiva local</b>	Periodo de tiempo desde el ultimo tratamiento oncológico hasta la presencia de metástasis local	
<b>Fecha de recaída distante</b>	Periodo de tiempo desde el ultimo tratamiento oncológico hasta la presencia de metástasis a distancia	Visceral osea SNC
<b>Complicaciones agudas</b>	Reacciones agudas al tratamiento radiante	Hematologicas Dermatologicas Nauseas/Vomito
<b>Complicaciones crónicas</b>	Reacciones crónicas al tratamiento radiante	Plexopatias braquiales Linfaedema Neumonitis Enfermedades cardiacas.

## IX. RESULTADOS

### Aspectos sociodemográficos de la población en estudio

De las 140 pacientes estudiados el 100% fueron mujeres, con edad promedio de  $50 \pm 12.41$  años, siendo el grupo de edad más frecuente las mayores de 60 años con 31.4% (44), seguido de las pacientes de 50-59 años con 29% (41). Al analizar el nivel de escolaridad, se encontró que el 63.03% (89) de las pacientes habían cursado la primaria y tan solo el 10% (14) eran analfabetas. (Ver tabla 1)

**Tabla 1: Aspectos Sociodemográficos de las pacientes con cáncer de mama tratadas con Radioterapia.**

Aspectos sociodemográficos	Frecuencia (%)
<b>EDAD</b>	
18-29	1 (0.7)
30-39	18 (13)
40-49	36 (26)
50-59	41 (29)
≥ 60	44 (31)
<b>SEXO</b>	
Femenino	140 (100)
Masculino	0 (0)
<b>ESCOLARIDAD</b>	
Analfabeta	14 (10)
Primaria	89 (63.3)
Secundaria	29 (20.7)
Universitaria	8 (5.7)

**Fuente:** Datos obtenidos de los expedientes



**Aspectos clínicos y Tratamiento Oncológico de la población de estudio.**

Se encontraron similitudes en cuanto al porcentaje de afectación de la mama, con un ligero aumento en la mama izquierda con el 55%, el cuadrante en el cual se detectaron la mayoría de las lesiones fue CSE con 73%. En relación al tratamiento oncológico el 88% fueron sometidas a MRM, con aplicaciones de QT Neoadyuvante en el 77%, principalmente 4-8 ciclos (96%).

**Tabla 2: Aspectos clínicos y tratamiento multimodal Oncológico**

<b>Aspectos clínicos y tratamiento Oncológico</b>	<b>Frecuencia (%)</b>
<b>MAMA AFECTADA</b>	
Derecha	63 (45)
Izquierda	77 (55)
<b>CUADRANTE AFECTADO</b>	
CSI	19 (13)
CSE	102 (73)
CIE	12 (9)
CII	3 (2)
RETROAREOLAR	4 (3)
<b>TIPO DE CIRUGIA</b>	
BCT	17 (12)
MRM	123 (88)
<b>QUIMIOTERAPIA</b>	
Neoadyuvante	108 (77)
Adyuvante	32 (23)
<b>Nº DE CICLOS DE QT</b>	
< 4 ciclos	1 (1)
4-8 ciclos	135 (96)
> 8 ciclos	4 (3)

**Fuente:** Datos obtenidos de los expedientes

Según los datos obtenidos el Departamento con mayor prevalencia de cáncer de mama lo representa Managua con 36.4% (51) seguido de los Departamentos de Chinandega y Matagalpa con el 12.1 (17) y 7.9 (11) respectivamente. (Ver gráficos 1)

**Grafica 1:** Procedencia por Departamentos de pacientes con cáncer de mama atendidos en el CNR en el periodo 2013-2015.



Fuente: Expedientes clínicos

### Factores de riesgos

En relación a los factores de riesgo asociados a un incremento en la recurrencia del cáncer de mama, se encontró que el 95% eran Carcinomas ductales, Grado Histológico 2 (72%), con un diámetro tumoral 2-5 cm en el 64%, márgenes libres en el 78% y con una afectación ganglionar de > 4 ganglios en el 48%. El 66% presentaban invasión tumoral, pero al evaluar el componente intraductal en el 54% de las pacientes no se reportó. (Ver Tabla N° 2)

**Tabla N° 3: Factores Pronósticos en las pacientes con Cáncer de Mama tratadas en el CNR.**

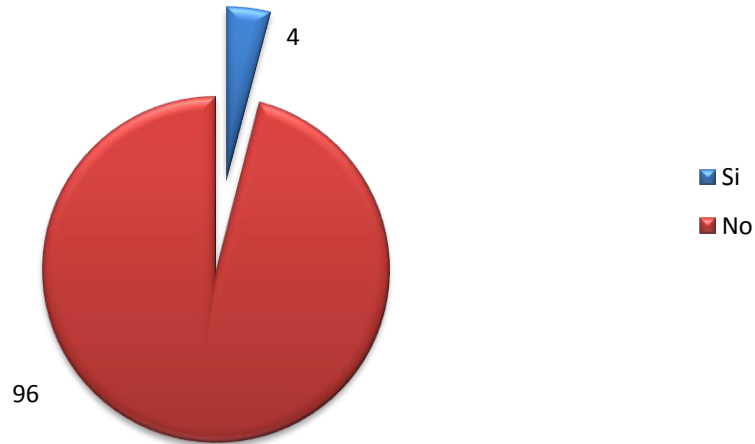
<b>Factores de riesgos</b>	<b>Frecuencia (%)</b>
<b>TIPO HISTOLÓGICO</b>	
Carcinoma Ductal	132 ( 95 )
Carcinoma Lobulillar	3 (2)
Mixto	2 (1)
OTROS	3 (2)
<b>GRADO HISTOLOGICO</b>	
G1	4 (3)
G2	101 (72)
G3	35 (25)
<b>INVASION TUMORAL LINFOVASCULAR</b>	
Presente	92(66)
Ausente	32 (23)
No reportado	16 (11)
<b>COMPONENTE INTRADUCTAL EXTENSO</b>	
Presente	19 (14)
Asociado a cáncer In Situ	36 (26)
Ausente	9 (6)
No reportado	76 (54)
<b>TAMAÑO TUMORAL</b>	
<2 cm	7 (5)
2-5 cm	89 (64)
>5 cm	44 (31)
<b>MARGENES QUIRURGICOS</b>	
Libres	109 (78)
Comprometidos o próximos	31 (22)
<b>N° DE GANGLIOS AFECTADOS</b>	
Sin ganglios	2 (1)
Ganglios (-)	18 (13)
1-3 Ganglios	52 (37)
>4 ganglios	68 (49)
<b>RECEPTORES HORMONALES</b>	
Realizado	6 (4)
No realizado	134 (96)
<b>TOTAL</b>	<b>140</b>

**Fuente:** Datos obtenidos de los expedientes

### Receptores Hormonales

Solo al 4% de la población estudiada se le realizo IHQ para determinar la clasificación molecular del cáncer de mama.

**Grafico N°2: Receptores Hormonales**

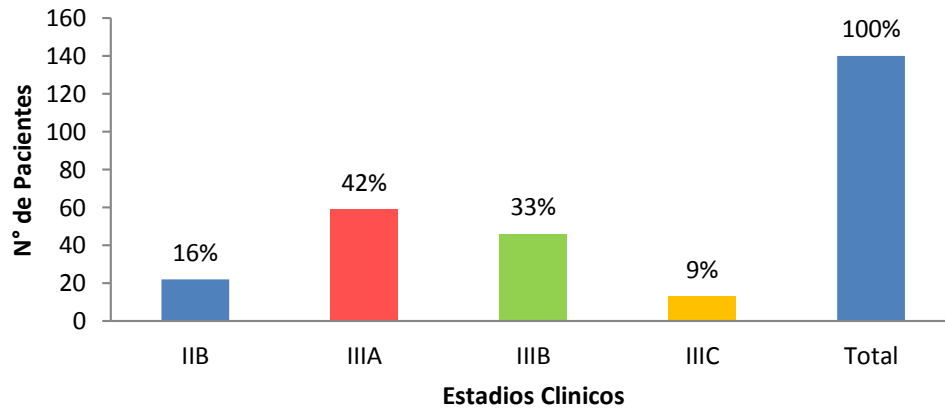


**Fuente:** Datos obtenidos de los expedientes

### Estadio Clínico

La población en estudio eran pacientes con enfermedad localmente avanzada, de los cuales el estado clínico IIB representaba el 16%, III A represento el 42%, IIIB 33% y el estadio clínico IIIC 9%.

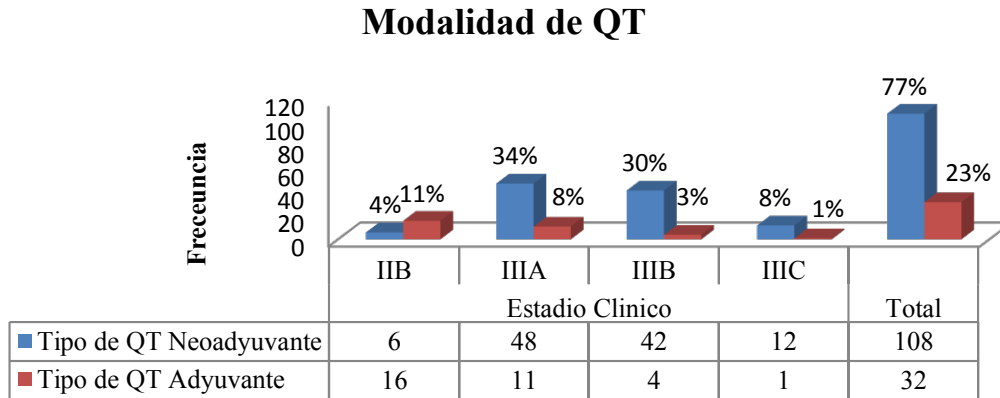
**Grafico N°3: Estadio clínico de las pacientes con cáncer de mama estadios avanzados.**



Datos obtenidos de los expedientes

**Grafico N°4: Modalidad de Quimioterapia**

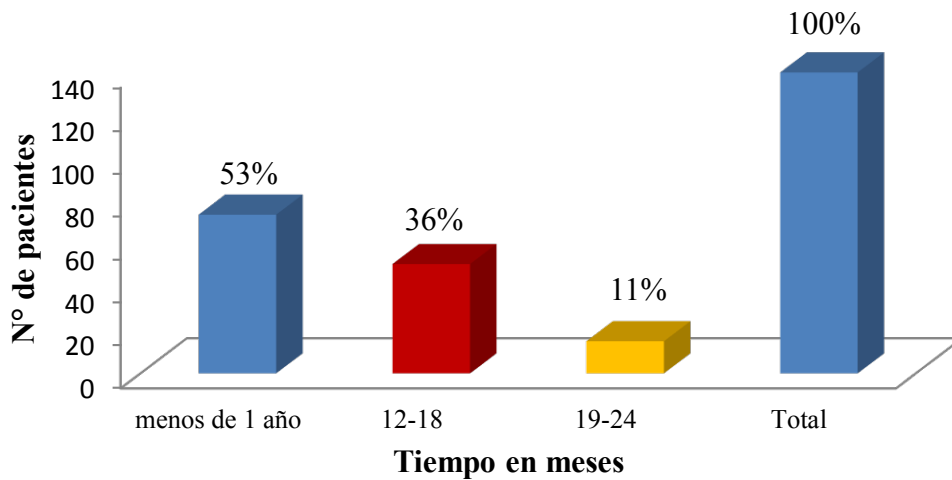
El 77% de la población recibió esquemas de quimioterapia Neo Adyuvante, en contraposición al 23% que fue manejada con Quimioterapia Adyuvante.



Datos obtenidos de los expedientes

El 53% de las pacientes concluyo su tratamiento oncológico en menos de 1 año desde el diagnostico

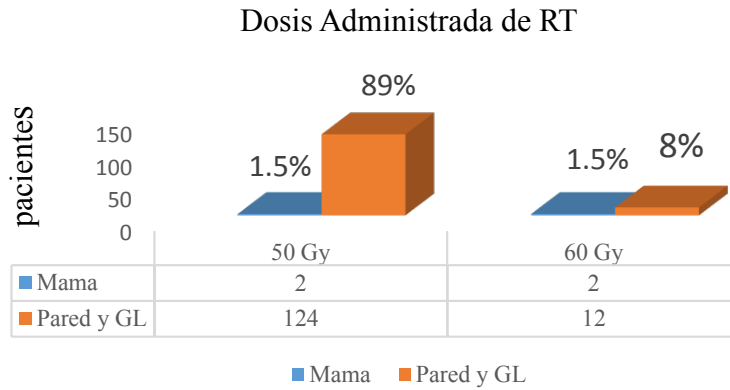
**Grafico N° 5: Tiempo de duración del tratamiento oncológico**



Datos obtenidos de los expedientes

**Grafico N°6: Tratamiento de Radioterapia.**

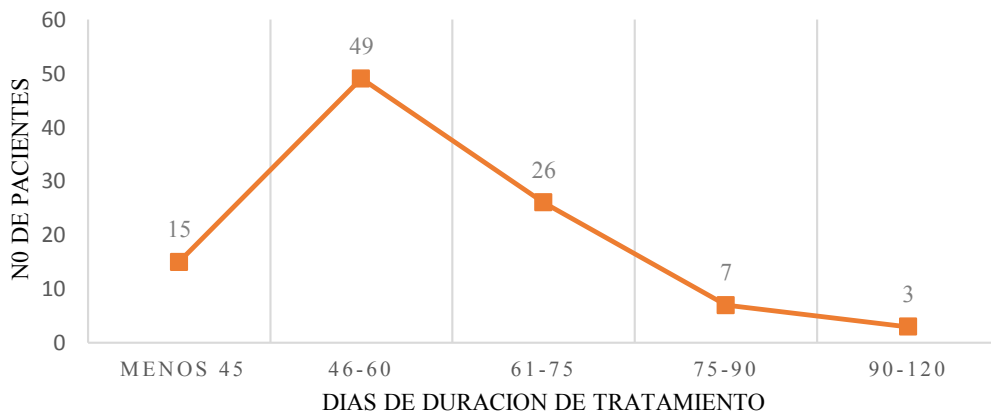
En relación al tratamiento radiante el 97% de los pacientes recibieron Radioterapia a Pared Costal y Ganglios Locorreccionales y el 3% fue solo a Mama afectada, con un fraccionamiento convencional de 2Gy por día. La dosis total administrada fue de 50Gy en el 90.5% y 60Gy en 9.5%.



Datos obtenidos de los expedientes.

**Grafico N°7: Tiempo de duración de la RT**

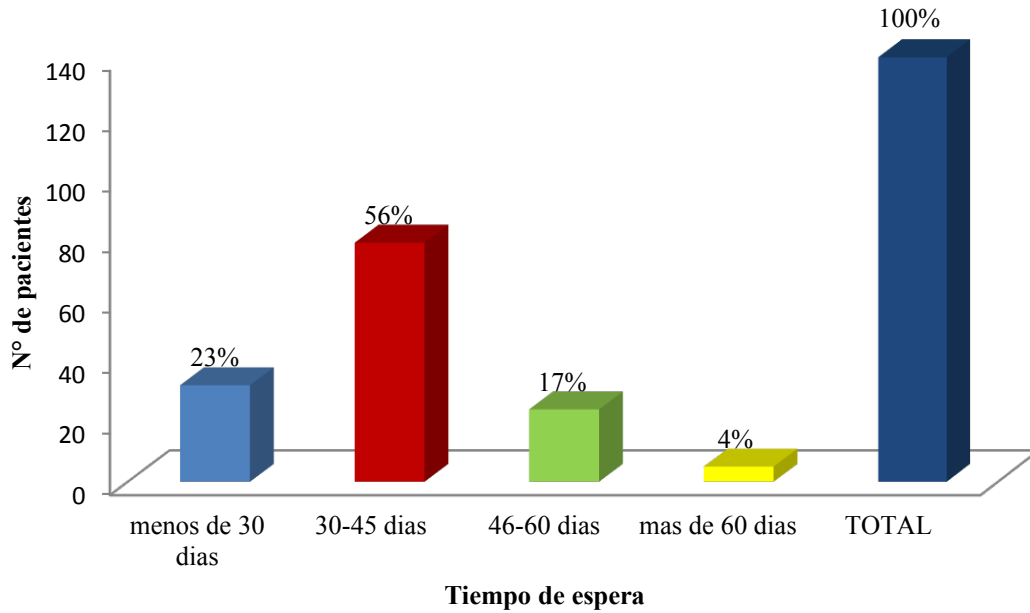
El 64% de las pacientes duro menos de 60 días para completar el tratamiento radiante y el 36% de estas entre 60-120 días.



Datos obtenidos de los expedientes

### Grafico N° 7: Oportunidad de Tratamiento Radiante

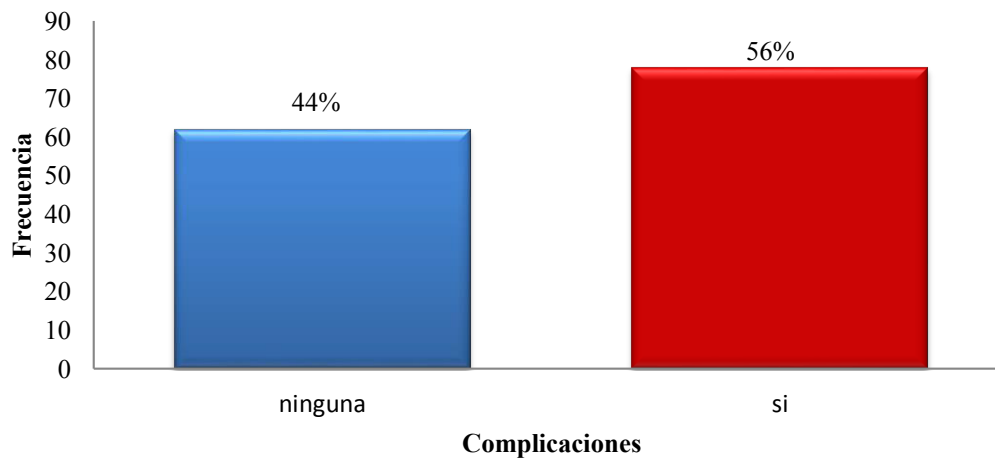
El 56% de los pacientes inicio el tratamiento radiante entre los 30-45 días de espera.



Datos obtenidos de los expedientes

### Grafico N°8: Complicaciones al tratamiento Radiante

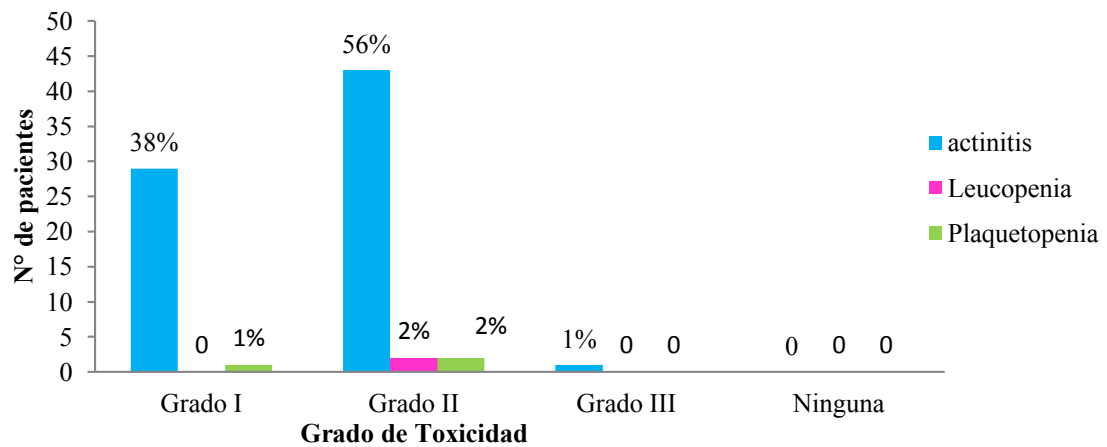
El 56% de la población presento algún tipo de complicación aguda al tratamiento radiante.



Fuente: Datos obtenidos expedientes

Con respecto a las complicaciones el 56% de la población presento algún tipo de complicación aguda al tratamiento radiante, La complicación aguda más frecuentemente encontrada fue en piel con toxicidades Grado I 38%, II 56% y Grado III 1%, seguida de Plaquetopenia Grado I y Grado III 1% respectivamente. Las complicaciones crónicas no se encontraron reportadas en los expedientes revisados.

**Grafico N°9: Complicaciones al tratamiento Radiante**

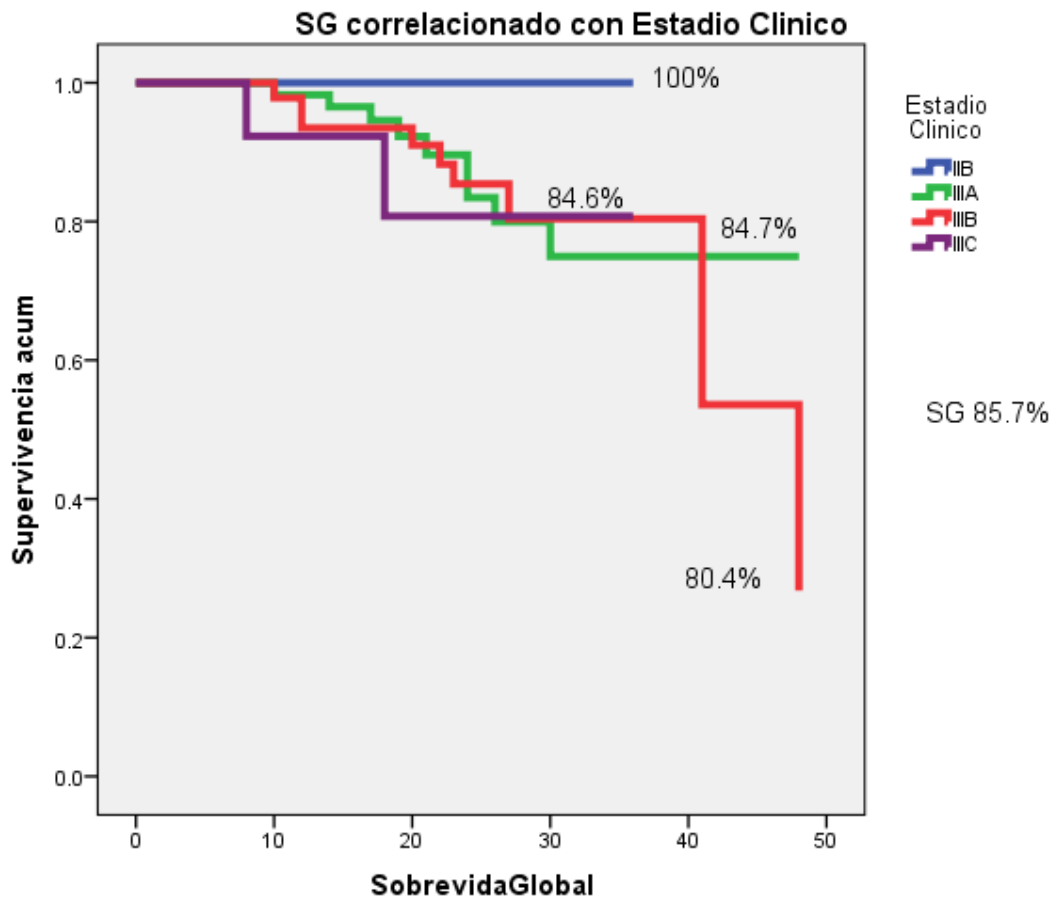


Fuente: Datos obtenidos expedientes

En el grafico que se refiere a las curvas de sobrevida (eje Y) en relación al tiempo de sobrevida en meses (eje X), de los pacientes en los diferentes estadios clínicos que recibieron RT, se observó que el grupo de pacientes en estadios clínico IIB (100%) presentan una curva de sobrevida que no decrece a diferencia de las curvas de sobrevida de los pacientes en estados clínicos más avanzados IIIA (84.7%), IIIB (80.4%) y IIIC (84.6%). Puede observarse la curva de sobrevida de color azul en comparación con las otras curvas de sobrevida, la mayormente afectada fue el estadio clínico III B. La Sobrevida Global a 3 años fue de 85.7%.



Grafico N° 10: Curva de Sobrevida Kaplan- Meier.

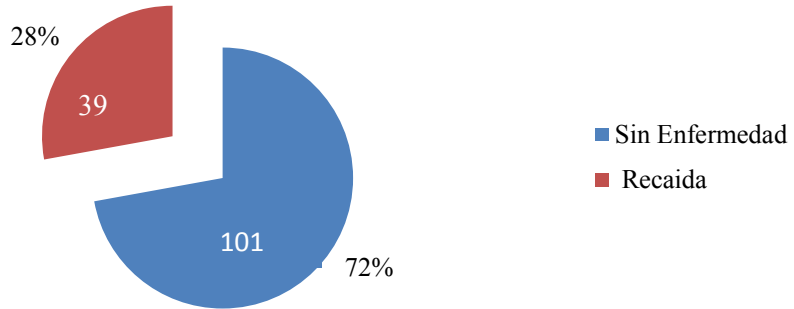


Fuente: Datos obtenidos expedientes

En cuanto a la recurrencia de la enfermedad se presentó en 39 pacientes (28%) estando libre de enfermedad el 72% de los casos.

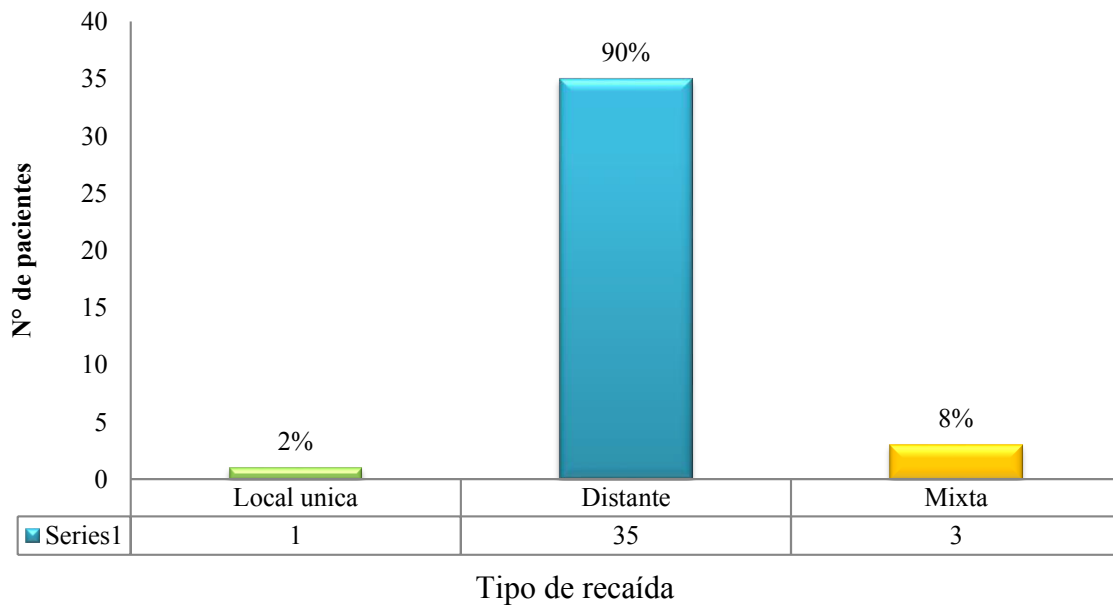
Las pacientes que presentaron evidencia de enfermedad fue: a nivel local 1 (2%), mixta 3 (8%) y en 35 (90%) fue a distancia. El sitio más frecuente de recaída a distancia fue a nivel pulmonar 45%, seguido de metástasis Oseas 34% y SNC en el 18%. (Ver gráficos 11,12 y 13)

**Grafico N°11: Recurrencias de enfermedad**



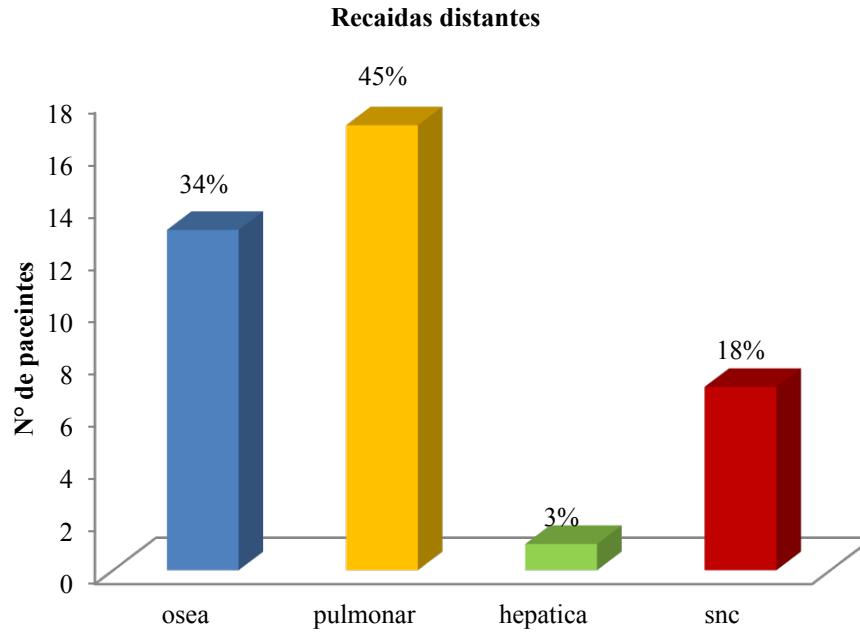
Fuente: Datos obtenidos expedientes

**Grafico N° 12: Tipo de Recaída**



Fuente: Datos obtenidos expedientes

**Grafico N° 13:** Sitio de recaída a distancia

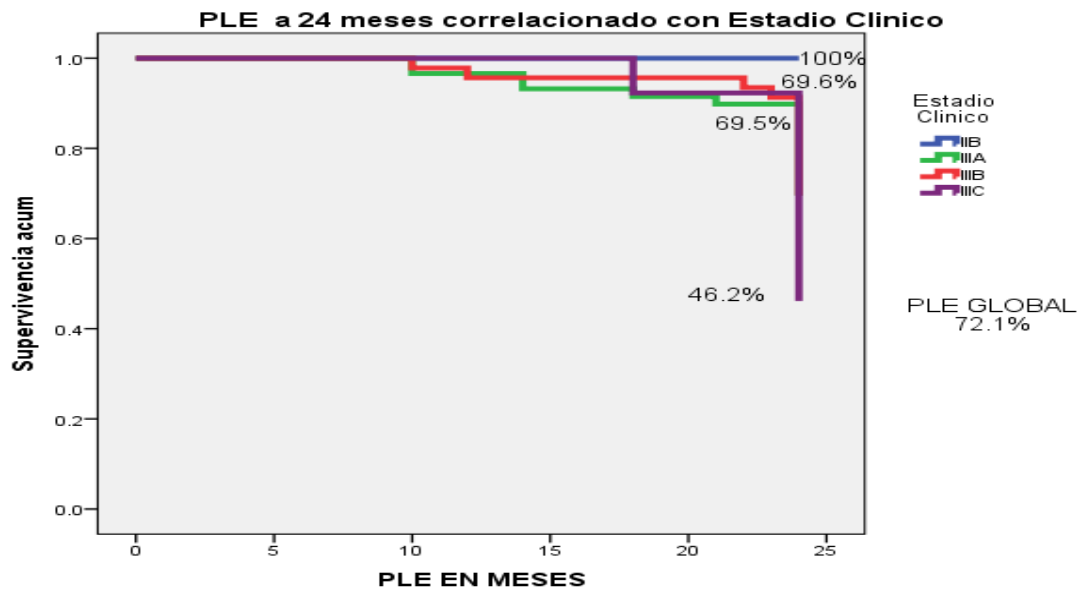


Fuente: Datos obtenidos expedientes

### **Periodo Libre de enfermedad**

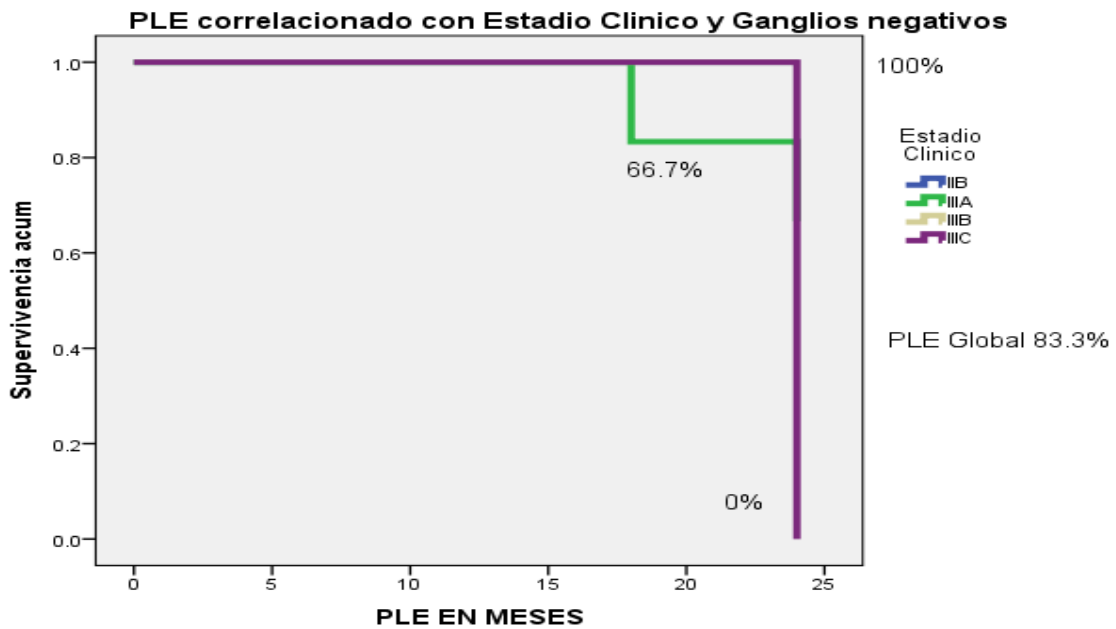
El periodo libre de enfermedad a nivel global fue el siguiente: El estado clínico IIB no presento recaída, el estado clínico III A presento recaída en 18 pacientes (35%), III B 14 (31%) pacientes y 7 (53.8%) en estadios clínicos III C. (Ver Gráfico N° 14, 15, 16,17)

**Grafico N° 14:** PLE según Estadio Clínico



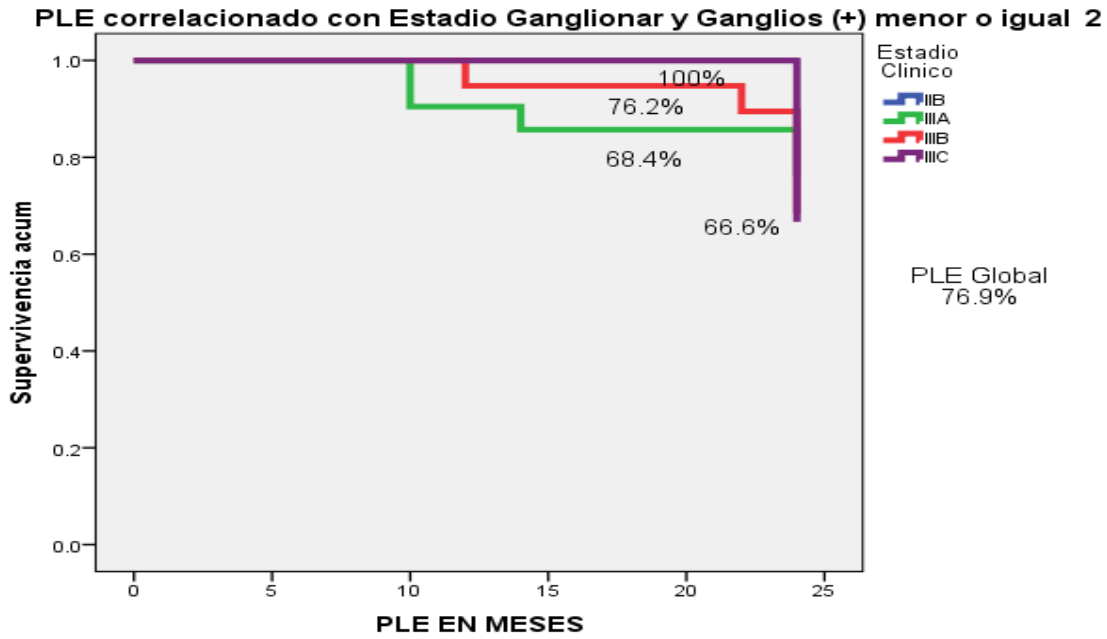
Fuente: Datos obtenidos expedientes

**Grafico N° 15:** PLE correlacionado con Estado Ganglionar



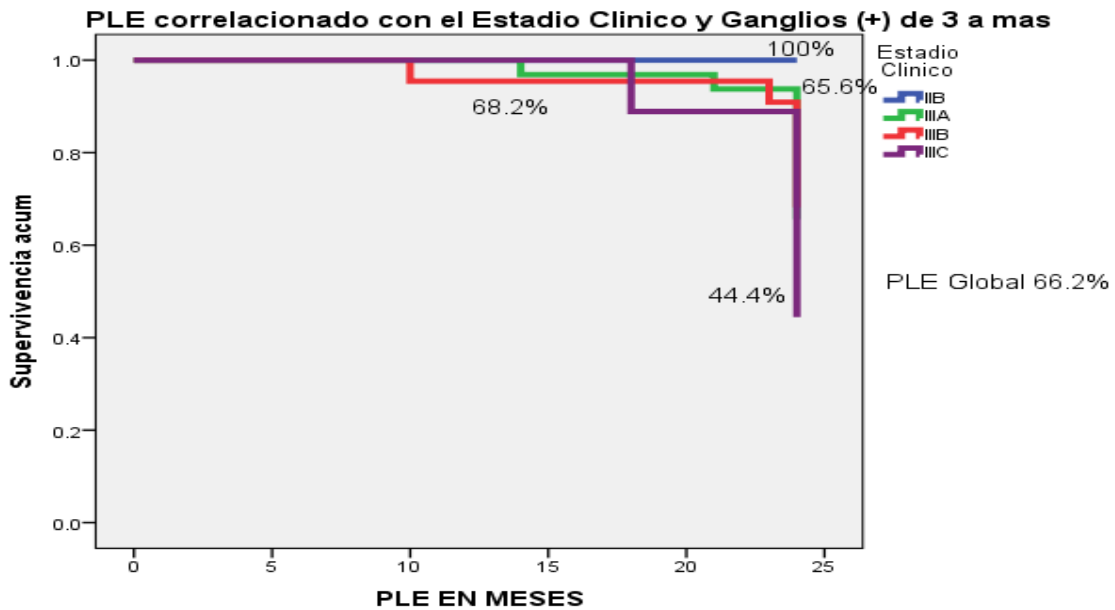
Fuente: Datos obtenidos expedientes

**Grafico N° 16:** PLE correlacionado con Estado Ganglionar



Fuente: Datos obtenidos expedientes

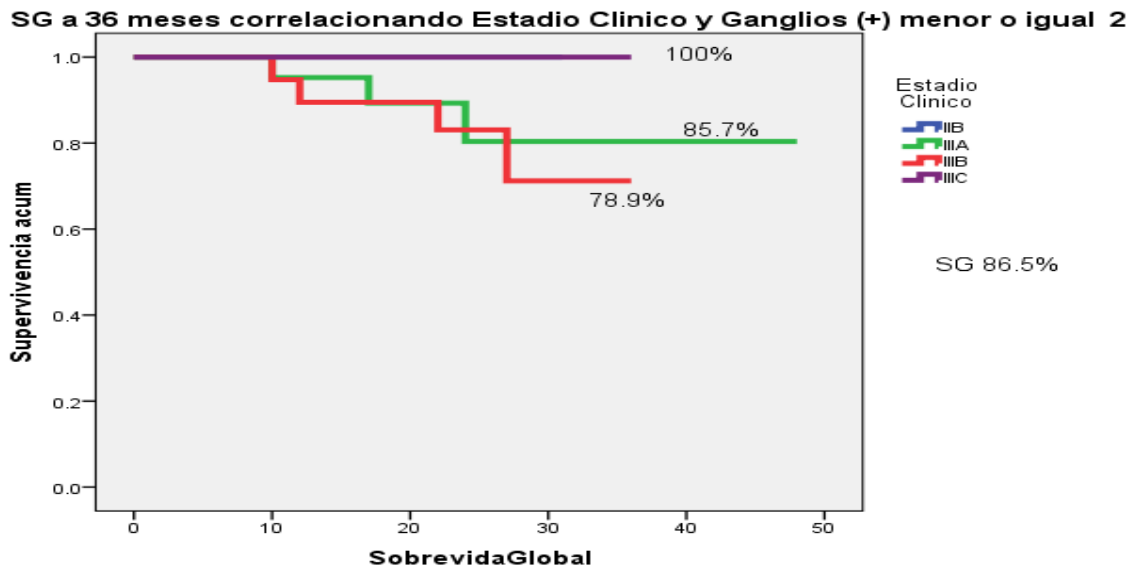
**Grafico N° 17:** PLE correlacionado con Estado Ganglionar



Fuente: Datos obtenidos expedientes

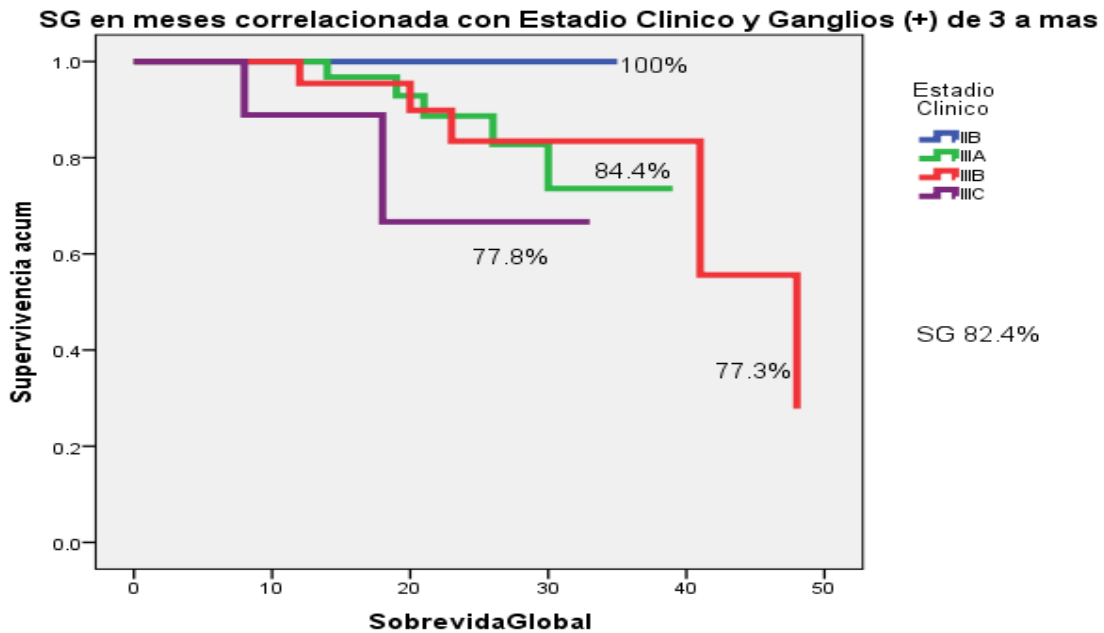
Al correlacionar la SG con el estado ganglionar se puede observar como esta disminuye de manera proporcional al número de ganglios afectados. (Ver gráficos 18, 19)

**Gráfico N° 18:** Supervivencia correlacionada con Estado clínico y Estado Ganglionar.



Fuente: Datos obtenidos expedientes

**Gráfico N 19:** Supervivencia correlacionada con Estado clínico y Estado Ganglionar.



Fuente: Datos obtenidos expedientes

## **X. DISCUSION DE RESULTADOS**

El estudio fue realizado en una muestra representativa de mujeres diagnosticadas con cáncer de mama remitidas del HBCR y tratadas en el CNR. En los resultados obtenidos se pone en evidencia que la mayor frecuencia de cáncer de mama se encuentra en personas de edad avanzada.

En relación a los aspectos sociodemográficos se encontró que la edad mayormente afectada fueron las mayores de 60 años, lo que concuerda con la literatura revisada en donde el riesgo incrementa significativamente con la edad y el género. La edad media del diagnóstico es a los 62 años la cual se corresponde con la media reportada en nuestro estudio. En relación al sexo el 100% de la población fueron mujeres, estudios reportan que de manera independiente de la edad, el cáncer de mama es 100 veces más frecuente en mujeres que en hombres donde solamente se reporta en el %.

La Región del Pacífico reportó la mayoría de los casos de cáncer de mama con el 64.5%, seguidos de la Región Central con 27.2% de los casos y la región de la Costa Atlántica con 7.8% respectivamente.

Los niveles de escolaridad encontrados concluyen que el 63.5% de la población había cursado la primaria incompleta asociado a un 10% de analfabetismo, esto repercute en cuanto a la forma de comprensión de la información que recibe nuestra población en riesgo, lo cual puede afectar en la prevención temprana de cáncer de mama.

El tipo histológico más frecuente fue Carcinoma ductal infiltrante con un 95% cercano a lo reportado en la literatura donde se presenta en el 85% de los casos. En relación al grado histológico, el Grado 2 representó el 75% de los casos, similares hallazgos fueron reportados por Mafuzz-Assis con el 57% respectivamente.

La presencia de invasión linfovascular estuvo en el 66% de las pacientes, en el estudio prospectivo de Collioni et al (2007) con pacientes con ganglios positivos, la presencia de invasión linfovascular aumentó el riesgo de recurrencia local y a distancia. Rosen y colaboradores (2014) encontraron una incidencia del 32% de metástasis ganglionares

ocultas en pacientes previamente catalogados como negativos y que tenían infiltración linfovascular.

En el 94% de los pacientes no se logró realizar la clasificación molecular del cáncer de mama, lo cual no permitió individualizar las estrategias de tratamiento. Se sabe que las clasificaciones basadas en expresiones génicas tienen efectos importantes sobre la supervivencia y el pronóstico.

Este estudio evidencio que el tamaño tumoral predominantemente postquimioterapia era entre 2-5 cm ya que el 77 % de las pacientes recibió QT Neoadyuvante y solo el 23% Adyuvante, con respecto a los ganglios, encontramos que el 49% tenía más de 4 ganglios positivos seguido del 37% que era de 1-3 ganglios, evidenciando que el 86% de las pacientes tenían ganglios positivos. Similares hallazgos reporto el estudio de Larios Zambrana donde el 53% de los casos el tamaño tumoral estuvo entre 2-5 cm.

El estado de los márgenes se encontró que en el 22% (31) eran comprometidos y un 78% de ellos eran libres.

Los estados clínicos encontrados fueron estados clínicos IIB 16% y el estadio clínico III A 42%, IIIB 33% y III B 9% lo que evidencia que el 84% de las pacientes se encontraban en estados clínicos III.

En relación al tratamiento de Radioterapia el 56% de las pacientes esperaron entre 30-45 días para iniciar, el cual lo recibieron en menos de 60 días el 64% de los pacientes, sin embargo el 36% tardo hasta un máximo de 120 días para concluir el tratamiento por fallas en el equipo. Se encontró que la mayor frecuencia de dosis administrada fue la estándar con 50Gy en un 91% de los casos.

En nuestro estudio solo se reportaron complicaciones agudas en 56%, evidenciadas en la región de piel Grado 1 y 2 y complicaciones hematológicas entre ellas leucopenia y plaquetopenia Grado 2. No fueron repostadas complicaciones crónicas en expedientes revisados.

Con respecto al periodo libre de enfermedad en nuestro estudio es mayor a lo reportado en internacionalmente. El índice de recaída local esperado según estaría en el rango del 10-



14%<sup>28,29</sup> Las recaídas distantes se esperan en un 51% en nuestro estudio se reportó el 28%. Según los resultados de nuestro estudio, el estadio clínico II B presento la mejor SG y periodo libre de enfermedad en comparación con los demás estadios.

Con respecto a la presencia de ganglios cuando correlacionamos estos con el PLE evidenciamos que según la literatura, pacientes con ganglios negativos se espera una recaída de 6.5%, lo que difiere con nuestro estudio donde se reportaron 17%, de 1-2 ganglios lo esperado es de 12-15% en nuestro estudio fue de 23.1%; y cuando se evidenciaron de 3 o más ganglios la literatura reporta un índice de recaída del 30-70%, en nuestro estudio se reportó una recaída del 33.8%, obteniendo una SG 72% , la mayor evidencia de afectación en el PLE se presentó cuando hay más de 3 ganglios afectados sobre todo en el Estadio clínico III C que disminuyo a 44.4% con un PLE Global de 66.2% vrs 83.3% en pacientes sin ganglios. El Estadio clínico IIA no presento recaídas. Según la literatura los estadios IIIB y IIIC recurren en un 15%, en nuestro estudio la recaída fue del 30.4 y 53.8% respectivamente lo cual puede ser debido a los tiempos prolongados de los tratamientos oncológicos incluida la RT.

El estudio DEGRO (2015) realizado en pacientes con estadios localmente avanzados sometidos a cirugía más radioterapia reporto tasas de recidiva locales a 2-5 años en el 40-60%. McGuire et al. identificaron 106 pacientes con estadio II-III cáncer de mama tratados con quimioterapia Neoadyuvante (92% de quimioterapia con antraciclina, 38% con taxano), mastectomía y disección de ganglios linfáticos axilares. De estos, 34 pacientes se sometieron a radioterapia pos mastectomía y 72 no llevaron radioterapia. Los pacientes que recibieron radioterapia pos mastectomía experimentaron un control del tumor locoregional significativamente mejor (absoluto ~ + 20%), supervivencia libre de metástasis a distancia (absoluto ~ + 37%) y supervivencia global (absoluto ~ + 40%) 5 años después tratamiento.

En el Grafico de sobrevida Global podemos observar que en nuestro estudio esta fue 85.7% en comparación con el 44% a nivel internacional a 10 años. Otros estudios mencionan que la mortalidad a 20 años está en el rango del 47%, en nuestro estudio la mortalidad fue de 14.3%.

Cuando correlacionamos el estado clínico asociado al número de ganglios positivos la literatura evidencia que existe un 42% de mortalidad cuando se afectan menos de 3 ganglios, en nuestro estudio la mortalidad fue del 13.5% con una SG del 86.5%, se mostró que con más de 3 ganglios positivos la mortalidad a 20 años es del 70%, comparado con 17.6% a 3 años con una SG 82.4%.

## **XI. CONCLUSIONES**

Para responder a los objetivos definidos en el presente estudio y fundamentados en los resultados obtenidos en el mismo, se procede a concluir:

1. La mayor prevalencia del cáncer de mama se reportó en pacientes mayores de sesenta años, con un alto porcentaje en la Región del pacifico del país. El estadio clínico- patológico más común fue el estadio IIIA, localizado en el CSE, siendo el Carcinoma ductal invasor Grado nuclear 2 el de mayor frecuencia. Solo al 4% de las pacientes se les realizo estudios de IHQ, lo cual no permitió realizar ningún análisis como factor de riesgo ni correlacionarlo con las modalidades terapéuticas empleadas. En el 86% de las pacientes se encontró afectación ganglionar.
2. El tratamiento radiante se planifico de manera convencional con dosis de 50Gy en fracciones de 2Gy en la mayoría de las pacientes. En relación a la oportunidad de tratamiento se evidencio que existe prolongación del inicio del tratamiento, así como la finalización del mismo en un tiempo oportuno.
3. Se reportaron complicaciones agudas Grado I y II principalmente en piel y en menor frecuencia se presentaron las alteraciones hematológicas.
4. En el control locoregional de la enfermedad se evidencio que fue muy importante el estado ganglionar tanto para la recaída local así como distante, sin embargo se reportó el índice de recaída a nivel general menor a lo reportado a nivel internacional. La SG fue mayor en nuestras pacientes que la reportada en los diferentes estudios internacionales.

## **XII. RECOMENDACIONES**

1. Establecer protocolos Nacionales de Tratamiento.
2. Realizar un manejo multidisciplinario de los pacientes oncológicos.
3. Programas de prevención y educación para detectar lesiones en estadios clínicos tempranos que permitan la realización de procedimientos quirúrgicos conservadores.
4. Descentralizar la Radioterapia, aumentando los servicios de RT, lo que contribuirá a disminuir los tiempos de espera.

### **XIII. BIBLIOGRAFÍA**

1. Doyma México S.A. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario 2013
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C et al. GLOBOCAN 2012 , Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer
3. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. ARCI: OMS
4. The Economist Intelligence Unit Limited. Control del cáncer, acceso y desigualdad en américa latina. Capítulo 6. Pag. 57-67
5. Benjamin O. Anderson, MD, El Cáncer de Mama en los Países con Recursos Limitados: Sistemas de Atención de Salud y Políticas Públicas. 2007 Blackwell Publishing, Inc., 1075-122X/07. The Breast Journal, Volume 13 Suppl. 1, 2007 S62–S82
6. De Vitta Sección 6 Capitulo 78
7. Adam I. Riker Breast disease Springer Science Business Media New York 2015.
8. Who histological classification of tumors of the breast, Volume 4 IARC Lakhani, S.R., Ellis. I.O., Schnitt, S.J., Tan, P.H., van de Vijver, M.J. IARC
9. Impacto psicosocial del cáncer de mama en la etapa de larga supervivencia: propuesta de un plan de cuidados integral para supervivientes
10. Garces, Milko et al. Oncoplastic breast surgery: a surgical technique that improves the quality of life of patients. Rev Med Hered . 2016, vol.27, n.4
11. Gaceta médica de Bilbao – VOL. 97 – Nº 2 – Abr.-Jun. 2000 Evolución del cáncer de mama a través de la historia S. Ruiz de Aguirre, A. Villanueva Edo.
12. Obesity and breast cáncer prognosis: Evidence, Challenge and oportunities. Saon Jiralerspong and Pamela J Goodwin. Journal of Clinical Oncology december 10, 2016.
13. Halpering Edward, Perez Carlos, Brady Luther. Perez and Bradys Principles and practice of radiation oncology. 5ta Edicion
14. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer Version 2, 2017.

15. Target Volume Delineation and Field Setup, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013.
16. Breast cancer in the 21st century: From early detection to new therapies J.A. Merino Bonillaa, M. Torres Tabanera b, L.H. Ros Mendozac Radiología. 2017;59(5):368-379
17. La importancia del diagnóstico en cáncer. Fundación para la Investigación del Cáncer. 2008
18. JM. del Val Gil, MF. López Bañeres, FJ. Rebollo López, AC. Utrillas Martínez, M. González González. Sentinel axillary node lymphadenectomy in the current surgical treatment of breast cáncer. ELSEVIER. Junio 2000.
19. Fractionation for whole breast irradiation: an american society for radiation oncology (astro) evidence-based guideline Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 81, No. 1, pp. 59–68, 2011.
20. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2010; 11:927–33 September 21, 2010
21. DBCG-IMN: A Population-Based Cohort Study on the Effect of Internal Mammary Node Irradiation in Early Node-Positive Breast Cancer. Lise Bech Jellesmark Thorsen, Birgitte Vrou Offersen, Hella Danø, Martin Berg, Ingelise Jens. J Clin Oncology 2015.
22. Hypofractionated Postmastectomy Radiation Therapy Is Safe and Effective: First Results From a Prospective Phase II Trial Atif J. Khan, Matthew M. Poppe, Sharad Goyal, Kristine E. Kokeny. Journal of Clinical Oncology. Vol 35. June 20, 2017.
23. Oligometastatic Breast Cancer: A Shift from Palliative to Potentially Curative Treatment? Simona Di Lascioa,b, Olivia Pagani. Breast Care 2014;9:7–14
24. First Results of a Phase 2 Trial of Once-Weekly Hypofractionated Breast Irradiation (WHBI) for Early-Stage Breast Cancer Anthony E. Dragun, MD,\* Nicholas J. Ajkay, MD, Elizabeth C. Riley, MD, Teresa L. Roberts, RN,\* Jianmin Pan, Ph. Int J Radiation Oncol Biol Phys, Vol. 98, No. 3, pp. 595e602, 2017.

25. Larios Zambrana, María Antonieta (2017) Comportamiento clínico Patológico del Cáncer de Mama en pacientes atendidas en el Hospital Escuela Carlos Roberto Huembes en el período de Enero 2011-Diciembre 2015. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua.
26. Georgina Frech Álvarez (2016) Calidad de vida en mujeres con cáncer de mama sometidas a mastectomía más reconstrucción mamaria y mastectomía sin reconstrucción, que fueron atendidas en el Hospital Militar “Alejandro Dávila Bolaños en el periodo Enero 2012 a Enero 2015. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua.
27. Ronda Arelis Berger Chow (2003) Supervivencia de las pacientes con Cáncer de mama atendidas en el HEODRA, relacionado con factores pronósticos. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua.
28. Daniel D Chamberlain, James B. Yu, Roy H. Decker. Pocket Guide to Radiation Oncology.
29. Protocolo de tratamientos radioterápico en cáncer de mama. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Salamanca.
30. Jennifer R. Bellon, Julia S. Wong Radiation Therapy Techniques and Treatment Planning for Breast Cancer. Springer International Publishing Switzerland 2016