

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON
FACULTAD DE MEDICINA



**“TOXICIDAD AGUDA DE LA RADIOTERAPIA HIPOFRACCIONADA PARA
CANCER DE MAMA DURANTE LA PANDEMIA DE COVID-19”**

Por:

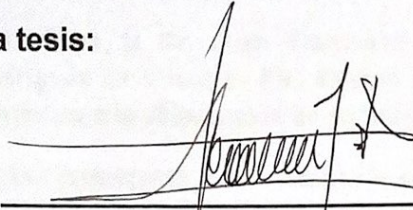
DRA. Laura Leticia González Barrón

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
RADIO ONCOLOGIA**


DICIEMBRE 2021

**“TOXICIDAD AGUDA DE LA RADIOTERAPIA
HIPOFRACCIONADA PARA CANCER DE MAMA
DURANTE LA PANDEMIA DE COVID-19”**

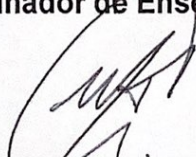
Aprobación de la tesis:



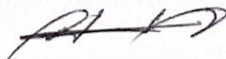
Dr. Juan Francisco González Guerrero
Director de la tesis



Dra. Daneli Ruiz Sánchez
Coordinador de Enseñanza



Dra. María Fernanda Noriega Iriondo
Coordinador de Investigación



Dr. med. Oscar Vidal Gutiérrez
Jefe del Servicio de Oncología



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

Este proyecto de tesis se lo dedico y agradezco a mi esposo el Dr. Josué Abraham Hernández Benítez, quien es mi mayor apoyo e inspiración.

Este proyecto se lo dedico a mi padres, Sra. Leticia Barrón y Martínez e Ing. Juan Mario González González quienes me han apoyada para poder llegar a esta instancia de mis estudios.

Quiero agradecer el apoyo al Dr. Juan Francisco González Guerrero, M.C. Hazyadee Frecia Rodríguez Gutiérrez y Fis. Médico Karen González Pérez por toda su paciencia y guía para la elaboración de mi proyecto de tesis.

Al final, pero no menos importante a mis amigos y compañeros de generación Dra. Karen Ileana Sánchez Villegas y Dr. Miguel Ángel Chávez Alonso por estos 5 años de aprendizaje, convivencia y amistad.

TABLA DE CONTENIDO

| Capítulo I | Página |
|-----------------------------|--------|
| 1. RESÚMEN | 6 |
| Capítulo II | |
| 2. INTRODUCCIÓN | 8 |
| Capítulo III | |
| 3. HIPÓTESIS | 21 |
| Capítulo IV | |
| 4. OBJETIVOS | 22 |
| Capítulo V | |
| 5. MATERIAL Y MÉTODOS | 23 |
| Capítulo VI | |
| 6. RESULTADOS | 25 |
| Capítulo VII | |
| 7. DISCUSIÓN | 29 |
| Capítulo VIII | |
| 8. CONCLUSIÓN | 31 |

Capítulo IX

10.BIBLIOGRAFÍA 32

Capítulo X

11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO 36

Capítulo I

RESUMEN

El cáncer de la glándula mamaria resulta de la proliferación maligna de las células epiteliales que revisten a los conductos o lobulillos de la glándula, y se produce a consecuencia de alteraciones genéticas en líneas somáticas o germinales que interfieren con el control normal del crecimiento y proliferación celular. Globalmente, el cáncer de mama (CM) es el cáncer diagnosticado con mayor frecuencia y la principal causa de muerte por cáncer en mujeres. De acuerdo con GLOBOCAN y la OMS, en el 2018 el cáncer de mama fue la primera causa de muerte y diagnóstico en mujeres de nuestro país, México. El tratamiento de CM en mujeres con reciente diagnóstico no metastático es multidisciplinario; involucrando cirugía oncológica, radio oncología y oncología médica. El objetivo del tratamiento de radioterapia adyuvante es erradicar cualquier depósito tumoral presente posterior a la cirugía. Hacerlo reduce el riesgo de recurrencia locoregional y mejora la supervivencia global y supervivencia de cáncer específico en CM. El tratamiento convencional de radioterapia es de 1.8 a 2 Gray (Gy) por fracción diaria por 4.5 hasta 5 semanas, para tener una dosis total de 45-50Gy. Existen otros tipos de fraccionamientos, llamados hipofraccionamiento, en donde se ha asociado con un control de tumor equivalente y menor toxicidad en comparación del esquema convencional. El tratamiento con radioterapia está asociado a toxicidad aguda que involucran el área de tratamiento, como por ejemplo: piel, músculo y órganos internos. A finales del 2019, un nuevo patógeno del grupo de coronavirus se identificó en un grupo de casos de neumonía en Wuhan, una ciudad de la provincia de China de Hubei. En enero del 2020, la OMS declaró el brote de COVID-19 como una emergencia de salud pública de importancia internacional, y en marzo del 2020 se

caracterizo como una pandemia. Algunos pacientes con indicación de tratamiento con Radioterapia (RT) con intención curativa, o por tumores rápidamente progresivos o sintomáticos se pueden proceder de manera razonable con el tratamiento; ya que los riesgos de retrasar el tratamiento pueden superar los riesgos de exposición e infección al COVID-19. Se ha planteado que cuando se este disponible, se deben ofrecer regímenes alternativos de RT, ejemplo: Hipofraccionamiento, si es apropiado para el paciente. Es por eso que este proyecto propone analizar la toxicidad aguda con este nuevo esquema establecido de tratamiento de RT hipofraccionada (40Gy/15Fx) en pacientes con reciente diagnostico de cáncer de mama no metastásico durante la pandemia por SARS- COV 2.

Capítulo II

INTRODUCCION

2.1 Cáncer de Mama (CM)

El cáncer de mama (CM) es resultado de una proliferación celular descontrolada y/o apoptosis aberrante como consecuencia de daños genéticos acumulativos que activan protooncogenes y/o inactivan genes supresores de tumores. Estas alteraciones genéticas pueden heredarse como mutaciones de la línea germinal o adquirirse (mutaciones somáticas) como resultado de la exposición acumulativa a carcinógenos ambientales, que interfieren en la actividad proliferativa del epitelio mamario y proliferación celular normal. La actividad proliferativa del epitelio mamario varía en cuanto al grado diferencial lobular. El proceso de diferenciación de la glándula mamaria es resultado de interacciones complejas de hormonas (ovario, pituitaria, placenta), que a su vez inducen la inhibición de la proliferación celular, la regulación a la baja de los receptores estrógeno y progesterona, activación de genes específicos y la expresión de proteínas de la matriz extracelular en el tejido mamario normal.

2.2 Epidemiología del Cáncer de Mama

Globalmente, el CM es el cáncer diagnosticado con mayor frecuencia y la principal causa de muerte por cáncer en mujeres. De acuerdo a la más reciente estadística de la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (GLOBOCAN), de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el 2018 el CM fue la primera causa de muerte y diagnóstico en mujeres de nuestro país, México (1).

La Agencia Internacional para Investigación sobre el Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés (International Agency for Reserch on Cancer) reportó en el 2012 una incidencia de 14.1 millones de nuevos casos en todo el mundo, de los cuales 8 millones se produjeron en países en vías de desarrollo, que corresponde a alrededor del 82% de la

población del mundo. Los países económicamente desarrollados, presentan una alta incidencia en CM, colorrectal y pulmón, mientras que en los países en vías de desarrollo los más frecuentes fueron el de CM, el cervico-uterino y el de pulmón (2).

El CM es el cáncer no cutáneo más común en mujeres estadounidenses, con un estimado de 48,530 casos de carcinoma ductal de mama femenino in situ y 276,480 casos de enfermedad invasiva en 2020. Por lo tanto, menos de una de cada seis mujeres diagnosticadas con CM muere a causa de la enfermedad (3).

2.3 Epidemiología en México

El CM es un problema de salud pública (4). Durante el 2013, el CM fue la principal causa de morbilidad hospitalaria y la segunda causa de mortalidad entre los tumores malignos en la población mexicana de 20 años en adelante; 3 de cada 10 mujeres fueron hospitalizadas por dicha causa (5). Se ha observado que el grupo de 60 a 64 años es donde se encuentra la mayor incidencia (6). El estado de Coahuila presenta la tasa más alta de mortalidad en mujeres mayores de 20 años, seguido por la Ciudad de México y Nuevo León, mientras que los estados de Oaxaca, Guerrero y Campeche presentan una menor incidencia (7)

2.4 Glándula Mamaria

La mama adulta madura se encuentra entre la segunda y sexta costillas en el eje vertical; y entre el borde esternal y la línea medio axilar en el eje horizontal. El tejido mamario también se proyecta hacia la axila como la cola axilar de Spencer. La mama comprende tres estructuras principales: piel, tejido subcutáneo y tejido mamario, que se compone de elementos tanto epiteliales como estromales. (Ilustración 1 y 2)

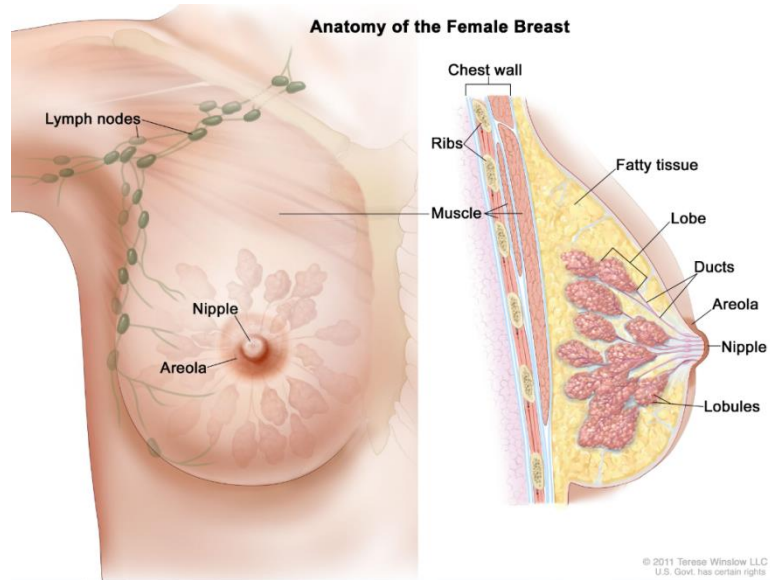


Ilustración 1: Los componentes epiteliales son conductos ramificados que conectan las unidades estructurales y funcionales de la mama (los lóbulos) con el pezón.

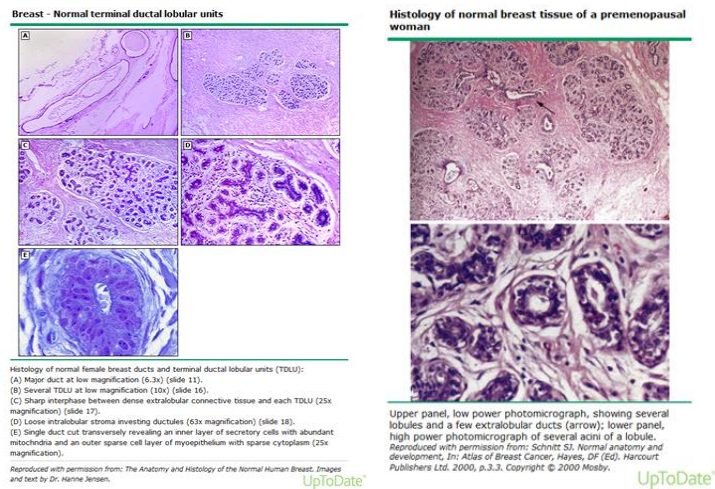


Ilustración 2: El estroma, que comprende la mayor parte del volumen mamario en estado no lactante, está compuesto por tejido conjuntivo adiposo y fibroso.

La principal irrigación sanguínea de la mama se deriva de la arteria mamaria interna. Aproximadamente un tercio del suministro de sangre (principalmente al cuadrante superior externo) lo proporcionan las arterias torácicas laterales. El drenaje linfático de la mama se realiza a través de vasos linfáticos superficiales (subepiteliales y subdérmicos) y profundos, y la linfa fluye unidireccionalmente desde el plexo superficial

al profundo. Si bien la mayoría de las áreas de la mama drenan hacia los ganglios axilares, el drenaje también puede fluir simultánea o exclusivamente a otros sitios ganglionares como la cadena mamaria interna y /o clavicular. Podemos concluir que el flujo linfático de los vasos subcutáneos e intramamarios profundos se desplaza de forma centrífuga hacia los ganglios linfáticos axilares, mamarios internos (MI) y claviculares (8). Con el fin de determinar la progresión metastásica en el CM, los ganglios linfáticos axilares se agrupan por ubicación anatómica. Los ganglios linfáticos del nivel I se encuentran laterales al borde lateral del músculo pectoral menor, los ganglios del nivel II se encuentran detrás del músculo pectoral menor y los ganglios del nivel III se ubican medial al borde medial del músculo pectoral menor.

2.5 Desarrollo de la Glándula Mamaria

El desarrollo de la mama es un proceso progresivo que se inicia durante la vida embrionaria. Aunque la pubertad marca el comienzo de la maduración glandular, la diferenciación mamaria completa solo se logra con el embarazo y la lactancia posteriores.

El crecimiento, la diferenciación y la regresión mamaria es resultado de interacciones complejas entre las hormonas sistémicas y las interacciones célula-célula locales, que están mediadas por una variedad de factores de crecimiento, incluido el factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento transformante y el factor de crecimiento de fibroblastos. La respuesta morfológica de la glándula mamaria a estas complejas interacciones da como resultado cambios en el desarrollo que modifican permanentemente tanto su arquitectura como sus características biológicas (9).

Al nacer, la mama rudimentaria está formada por 10 a 12 elementos ductales primitivos ubicados debajo del complejo areola-pezones. En los años prepúberes, estos conductos exhiben un crecimiento y ramificación relativamente lentos pero constantes, con

canalización hacia estructuras ductales. En las niñas, la pubertad generalmente comienza alrededor de los 10 a 12 años bajo la influencia de la hormona liberadora de gonadotropina en el hipotálamo. Las células de la glándula pituitaria anterior liberan hormona folículoestimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH), que promueven la maduración de los folículos ováricos y su secreción de estrógenos.

2.6 Estrógenos y Progesterona

Los estrógenos juegan el papel principal en la promoción de la proliferación del epitelio mamario. El estradiol actúa localmente sobre la glándula mamaria, estimulando la síntesis de ADN y promoviendo la formación de conductos (10). Se cree que estas actividades biológicas están mediadas predominantemente por un receptor de estrógeno nuclear (ER alfa), que activa la transcripción de genes específicos que contienen los elementos de respuesta a los estrógenos(11). El desarrollo normal de los conductos requiere tanto estrógeno como progesterona. La progesterona actúa junto con el estrógeno para regular el desarrollo de la mama a través de su receptor específico (PR) en las células epiteliales de la mama.

2.7 Factores de Riesgo a Asociados a Cáncer de Mama

Aproximadamente la mitad de los cánceres de mama recién diagnosticados se pueden explicar por factores de riesgo conocidos. Un 10 % adicional está asociado con antecedentes familiares. Además, el riesgo puede verse modificado por factores demográficos, estilo de vida y ambientales, aunque no se ha demostrado claramente su asociación con el riesgo de cáncer de mama.

2.7.1 Edad avanzada: el riesgo de CM aumenta con la edad. De acuerdo a la base de datos de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER), la

probabilidad de que una mujer desarrolle CM por grupos de edad es la siguiente (12):

- Desde el nacimiento hasta los 49 años: 2,0 (1 de cada 49 mujeres)
- De 50 a 59 años: 2,3 (1 de cada 42 mujeres)
- De 60 a 69 años: 3,5 (1 de cada 28 mujeres)
- 70 años o más: 6,7 (1 de cada 14 mujeres)
- Desde el nacimiento hasta la muerte: 12,4 (1 de cada 8 mujeres)

2.7.2 Sexo femenino: el CM ocurre 100 veces más frecuentemente en mujeres que en hombres.

2.7.3 Raza blanca: en los Estados Unidos, la tasa más alta de CM ocurre entre las mujeres blancas, aunque el CM sigue siendo el cáncer más común entre las mujeres de todos los grupos étnicos principales.

2.7.4 Peso y grasa corporal: la obesidad (definida como un IMC ≥ 30 kg / m²) se asocia con un aumento general de la morbilidad y la mortalidad. Sin embargo, el riesgo de CM asociado con el IMC difiere según el estado menopáusico.

2.7.5 Niveles de estrógeno: los niveles altos de estrógeno endógeno aumentan el riesgo de CM (en particular, el subtipo molecular) tanto en mujeres posmenopáusicas como premenopáusicas.

2.7.6 Antecedente de Ca de Mama: Antecedente personal de carcinoma ductal in situ (DCIS) o CM invasivo aumenta el riesgo de desarrollar un CM invasivo en la mama contralateral. Antecedentes familiares de CM también está asociada fuertemente por el número de parientes de primer grado mujeres con y sin cáncer y la edad en el momento del diagnóstico. Mutaciones genéticas heredadas: las mutaciones genéticas específicas que predisponen al CM son raras; sólo del 5 al 6 % de todos los cánceres de mama son directamente atribuibles a la herencia de genes de susceptibilidad al CM (BRCA): incluidos BRCA1, BRCA2, p53, STK11, CDH1, PALB2, PTEN y los genes de reparación de errores de apareamiento.

2.8 Hallazgos Clínicos

Las características típicas del CM invasor son muy variables, pues pueden cursar asintomáticas y ser detectado como hallazgo en mamografía de tamizaje o iniciar con signos y síntomas típicos de esta enfermedad. Los hallazgos clásicos en una mamografía es la presencia de una masa de tejidos blandos agrupados con microcalcificaciones espiculadas. La presencia de una masa en el pecho o axilar con o sin involucro de la piel indica la necesidad de un abordaje de dicha lesión con medios de imagen e histológicos. Una lesión cancerosa típica se presenta como indurada, no móvil, única y con bordes irregulares. Los signos de una probable enfermedad localmente avanzada incluye la presencia desde adenopatías axilares o cambios en la piel como eritema, rugosidad de la piel (piel de naranja) y engrosamiento. Síntomas como lumbalgia, dolor abdominal, náusea, vómito, pérdida de peso no intencionada, disnea, alteración en el estado de conciencia y alteración motora/ sensitiva nos indican de una probable enfermedad en etapa metastásica.

2.9 Hallazgos de Patología

Existe una variedad de tipos histológicos de carcinoma de la glándula mamaria que se diferencia por hallazgos microscópicos y comportamiento biológico. Los tipos histológicas más comunes:

1. Carcinoma ductal infiltrante (70-80%)
2. Carcinoma lobulillar infiltrante (10%)
3. Carcinoma mixto o Ducto/ lobulillar (7%)
4. Metaplasico, mucinoso, tubular, medular, papilar
5. Carcinoma ductal insitu

2.10 Subtipos Moleculares

En base a firmas genéticas existen diferentes subtipos moleculares que impactaran en el pronóstico, factor de riesgo y tipo de tratamiento adecuado para la paciente.

1. Luminal: Receptores Hormonales presentes (RE y RP)
 - a) Luminal A
 - b) Luminal B
2. Her 2 Amplificado
3. Triple Negativo

2.11 Tratamiento de RT en el CM NO metastásico

El objetivo del tratamiento de RT adyuvante es erradicar cualquier depósito tumoral presente posterior a la cirugía. Hacerlo reduce el riesgo de recurrencia locoregional y mejora la sobrevida global y sobrevida libre de cáncer específico en cáncer de mama.

El beneficio de RT a toda la mama se confirmó en el meta-análisis realizado por Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group (EBCTCG) en el 2011, donde el resultado de más de 10, 000 mujeres con patología nodal positiva o negativa reclutadas en 17 ensayos, demostró un beneficio de casi un 50% en la reducción de riesgo de recurrencia a 10 años en comparación con pacientes que solo se habían sometido a cirugía. Además de presentar una reducción en el riesgo a 15 años en la mortalidad de cáncer específica (13)

2.12 Efectos Adversos de la RT

El tratamiento con RT está asociado a toxicidad aguda que involucran el área de tratamiento; como por ejemplo: piel, músculo y órganos internos. Asimismo puede presentar complicaciones tardías como cardiotoxicidad, daño pulmonar y presencia de segundas neoplasias (14)

2.13 Esquemas de RT

A lo largo del tiempo muchas mujeres en tratamiento con RT han recibido de 1.8 a 2 Gy por fracción diaria por 4.5 hasta 5 semanas, para tener un total de dosis de 45-50Gy. Aunque este régimen de fraccionamiento es el convencional, no es el único que se ha estudiado. Existen otros tipos de fraccionamientos más cortos, esquemas de hipofraccionamiento, en donde se ha asociado con un control de tumor equivalente y menor toxicidad en comparación del esquema convencional; siendo ahora este esquema preferido para muchas pacientes. De manera general, en el esquema de hipofraccionamiento se administra una mayor dosis de radiación por fracción pero en un tiempo total de tratamiento menor; la mayoría de las ocasiones de 3 semanas. El régimen de hipofraccionamiento más conocido es de 40 Gy/15 Fx. (15, 16) De acuerdo a la Sociedad Americana De Radio Oncológica (ASTRO) el uso de un esquema de

hipofraccionamiento esta indicado en pacientes con carcinoma invasor o ductal insitu de mama donde solo se tiene la intención de dar tratamiento al campo de la glándula mamaria, sin administrar un campo extra a las regiones ganglionares. (17, 18) Se ha concluido que resultados cosméticos y clínicos han sido equivalentes entre los esquemas de hipofraccionamiento y convencional de RT.

2.14 Hipofraccionamiento

Al paso del tiempo en el CM existe un parte aguas en el hipofraccionamiento basados en dos estudios ingleses (START A y START B), donde se demostró en el seguimiento a 10 años que no había una diferencia significativa entre el esquema hipofraccionado y el convencional (19).

Esquemas mas cortos como el de RT a toda la mama (WBRT) en una semana, investigado en el FAST-FORWARD, demostró resultados similares en cuanto a incidencia en recurrencia ipsilateral. De acuerdo a las toxicidades, los resultados cosméticos fueron variados entre los diferentes regímenes; con mayor incidencia de algunas toxicidades agudas en uno de los grupos de hipofraccionamiento acelerado (20).

En cuanto a la RT administrada a la parrilla costal ipsilateral posterior a una mastectomía, es típicamente administrada bajo un esquema convencional. Cabe resaltar que por medio de un ensayo se demostró que en mujeres con CM de alto riesgo, el esquema de hipofraccionamiento postmastectomía no demostró ser inferior en cuanto a resultados clínicos y presento toxicidades similares en comparación al esquema convencional, aunque todavía se necesita mayor estudio de este esquema para poder estandarizarlo (21).

Por lo que podemos concluir que el tratamiento de RT en pacientes con CM es esencial para el tratamiento oncológico de las pacientes sin importar el escenario de la enfermedad (local o localmente avanzada), la técnica quirúrgica (mastectomía o cirugía

conservadora de la mama), la histología (carcinoma ductal o lobulillar invasor, ductal in situ, comedo, etc) y grado histológico.

2.15 COVID-19

A finales del 2019, un nuevo coronavirus (importante patógeno humano y animal) se identificó en un grupo de caso de neumonía en Wuhan, una ciudad de la provincia de China de Hubei. Este virus se propago rápidamente, dando como resultado una epidemia por toda China, seguido por un aumento importante en el número de casos en otros países alrededor del mundo. En Febrero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) designo la enfermedad COVID-19, que significa enfermedad por coronavirus del 2019. (22) Este virus se asocia a un síndrome respiratorio agudo severo por COVID-19 (SAR-COV-2).

En enero del 2020, la OMS declaro el brote de COVID-19 como una emergencia de salud pública de importancia internacional, y en marzo del 2020 se caracterizó como una pandemia con el fin destacar la gravedad de la situación e instaurar en todos los países la toma de medidas para la detección y prevención de propagación de la infección.

La transmisión apresurada y en expansión de la pandemia respiratoria por COVID-19 ha afectado a todas las áreas de la vida diaria, incluida la atención médica. La principales medidas identificadas para disminuir la velocidad de propagación y prevención de infección es el distanciamiento social, adecuada higiene de manos y respiratoria, y permanecer en casa el mayor tiempo posible.

Brindar atención médica para pacientes con cáncer durante esta crisis de salud es desafiante debido a los riesgos que compiten de muerte por cáncer frente a muerte o complicaciones graves por SARS-CoV2, y la probable mayor letalidad de COVID-19 en personas inmunocomprometidas (23)

Muchos pacientes con cáncer han presentado dificultades en recibir tratamiento oncológico debido a cancelaciones de hospitales, retraso de cirugías u otros procedimientos, incluyendo quimioterapia y RT. Asimismo hay preocupación por pacientes que están en adecuadas condiciones clínicas y presentan cáncer potencialmente curable que requiere una implementación oportuna de cirugía, quimioterapia o RT y se ha concluido que el riesgo de infección por COVID-19 puede superar los beneficios de un tratamiento oncológico. (24) Si a esto le agregamos que el suministro inadecuado de equipo de protección personal para proveedores de la atención de la salud, la capacidad limitada hospitalaria, incluidas las unidades de cuidados intensivos, y la falta de toma de pruebas diagnósticas, así como datos de seroprevalencia; complican el panorama para una adecuada decisión terapéutica en estos pacientes.

Algunos pacientes que requieren tratamiento de RT con intención curativa, ya sea por tumores rápidamente progresivos o sintomáticos se pueden proceder de manera razonable el tratamiento, ya que los riesgos de retrasar el tratamiento pueden superar los riesgos de exposición e infección al COVID-19 (25). Se ha planteado que cuando se este disponible, se deben ofrecer regímenes alternativos de RT, ejemplo: hipofraccionamiento, si es apropiado para el paciente.

Varios grupos de expertos ofrecen orientación sobre si el COVID-19 debería afectar la atención de ciertos tipos de cáncer y cómo, muchos de los cuales tienen recomendaciones específicas para la adaptación de los protocolos de tratamiento. El CM por ser un problema global de salud pública cuenta con diferentes guías de tratamiento y abordaje en tiempos de pandemia por SARS-COV-2. En la actualidad se cuenta con una guía sobre cirugía del CM por parte del Colegio Americano de Cirujanos, la Sociedad de Oncología Quirúrgica, la Sociedad Americana de Cirujanos de Mama y la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) donde han publicado

una guía breve y de alto nivel sobre la priorización de la atención multidisciplinaria en el CM. Las normas para la clasificación, la priorización y el tratamiento del CM durante la pandemia también están disponibles en otras sociedades de expertos en cáncer de mama(26-30) y en la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN)(31). De acuerdo a la sociedad Mexicana de Radio Oncología el panel de expertos recomiendan diferentes esquemas de hipofraccionamiento desde 30Gy/5 Fx (UK FAST FORWARD) hasta 40 Gy/15 Fx (RT CHARM)(32).

Capítulo III

HIPOTESIS

Las pacientes con reciente diagnóstico de CM no metastásico que se sometieron a tratamiento de RT con esquema de hipofraccionamiento durante la pandemia de COVID-19 presentaron toxicidades agudas durante el tratamiento.

Capítulo IV

OBJETIVOS

Objetivo general

Analizar la toxicidad aguda por RT con esquema hipofraccionado en pacientes con CM durante la pandemia de Covid-19.

Objetivos particulares.

1. Determinar la presencia de toxicidad aguda en las pacientes con CM sometidas a RT hipofraccionada durante pandemia de COVID-19.
2. Analizar el apego al tratamiento de RT en las pacientes con CM sometidas a RT hipofraccionada durante pandemia de COVID-19.
3. Analizar las interrupciones temporales por toxicidades en las pacientes con CM sometidas a RT hipofraccionada durante pandemia de COVID-19.

Capítulo V

MATERIAL Y METODOS

Diseño del estudio:

Este es un retrospectivo de las pacientes con CM sometidas a RT hipofraccionada durante pandemia de COVID-19.

Población estudiada

El presente es un estudio retrospectivo que incluirán pacientes con diagnóstico confirmado de CM y que han sido sometidas a tratamiento quirúrgico y se les dio tratamiento adyuvante con RT hipofraccionado en el departamento de Radio Oncología del el Centro Universitario Contra el Cáncer del Servicio de Oncología del Hospital Universitario “José Eleuterio González” de Marzo del 2020 a Febrero 2021 (doce meses).

Variables a estudiar

1. Factores demográficos: para cada uno de los participantes se tomaran en cuenta la edad del diagnóstico del CM y edad actual.
2. Características clínico-patológicas en los casos: Tipo histológico del cáncer, estado de los receptores hormonales.
3. Características del tratamiento quirúrgico y de radioterapia
4. Factores asociados a toxicidad aguda: radiodermatitis , fatiga y disfagia

Análisis Estadístico:

Se llevará a cabo un análisis descriptivo para comparar las variables de las diferentes toxicidades agudas por el CTCAE para radiodermatitis, fatiga y disfagia, así como variables de edad, etapa clínica, tipo de tratamiento quirúrgico, campos a tratar, apego al tratamiento, tipo de histología. Se determinará la normalidad de los datos, y se realizó una prueba t-Student para dos muestras independientes para las variables continuas o en su caso, la prueba no

paramétrica U de Mann Whitney y la prueba de Chi² para variables categóricas. La asociación entre el hipodracccionamiento y la toxicidad aguda se determinarán por regresión logística multivariada, utilizando las razones de momios y los intervalos de confianza al 95% (IC 95%) utilizando en paquete estadístico SPSS .

Criterios de inclusión

1. Pacientes con diagnóstico histopatológico confirmado para CM
2. Pacientes que recibieron tratamiento adyuvante con RT hipofracionada
3. Pacientes que presentan CM no metastasico.
4. Pacientes mayores de 18 años de edad

Criterios de inclusión

1. Pacientes que no concluyeron el tratamiento.
2. Pacientes que no tienen expediente completo.

Capítulo VI

RESULTADOS

Como resultado de este estudio retrospectivo se revisaron de Marzo 2020 a Febrero 2021 a 123 pacientes, de las cuales todas fueron pacientes femenino tratadas con RT Hipofraccionada (40Gy/15Fx) en la consulta de Radio Oncología del Centro Universitario Contra el Cáncer.

Las Características de la Población estudiados fueron: 63 % (78 pacientes) mayores de 50 años de edad (Tabla 1), el 54.4 % (67 pacientes) presentaron Cáncer de Mama de Glándula Mamaria Derecha (Tabla 2), 82 % (101 pacientes) se sometieron a una cirugía radical con Mastectomía (Tabla 3) y con las etapas clínicas más comunes en este estudio (EC IIA [26%-32px]; EC IIB [30%-37 px]; EC IIIA [26.8%-33px] (Tabla4).

Características de población

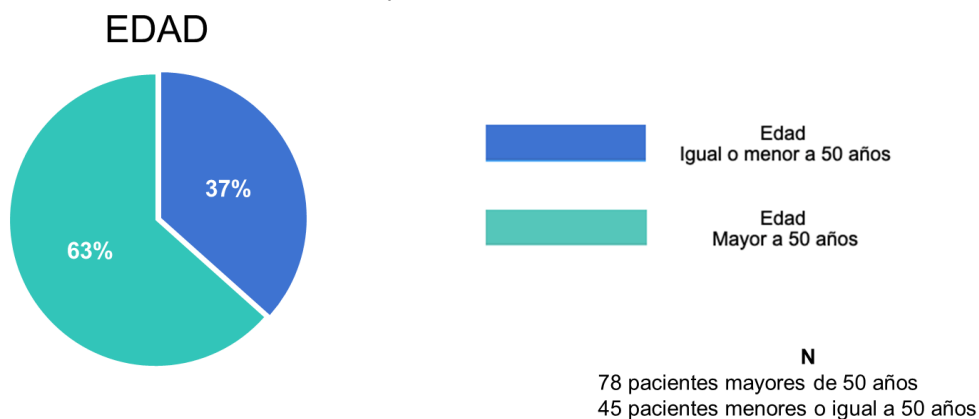


Tabla 1

Características de población

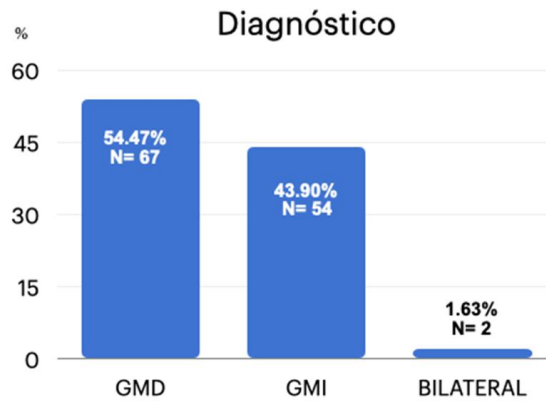
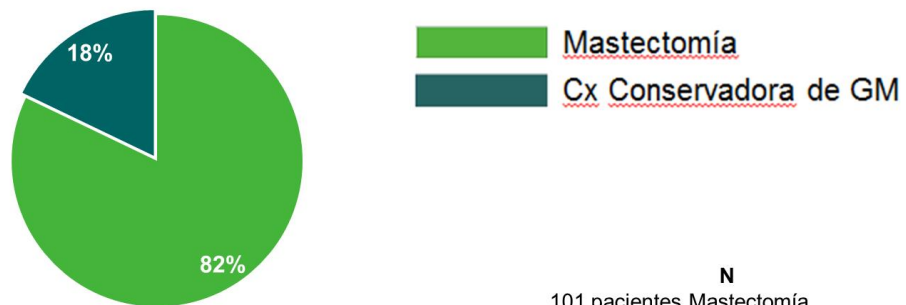


Tabla 2

Características de población

Cirugía



N
101 pacientes Mastectomía
22 pacientes CCM



Tabla 3

Características de población

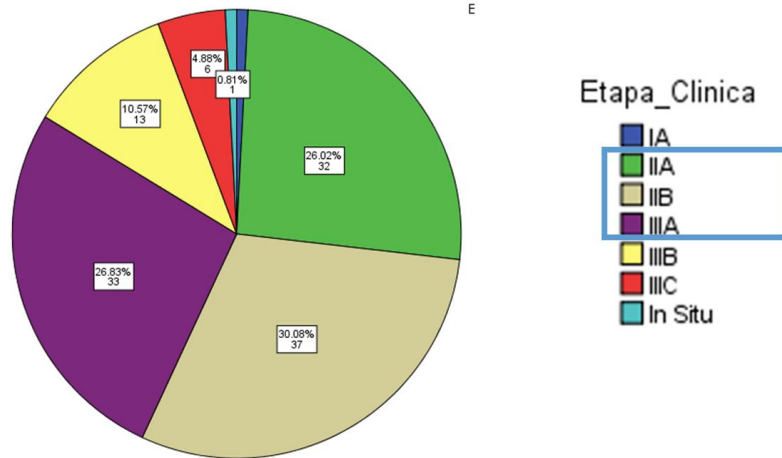


Tabla 4

En nuestra población estudiada se registraron las siguientes toxicidades agudas: La fatiga estuvo presente en 23 de nuestras pacientes siendo esto un 18.7% de nuestra población, con toxicidad grado uno siendo la más común. (G1 91 %, G2 9%, G3 0). [Tabla 5]

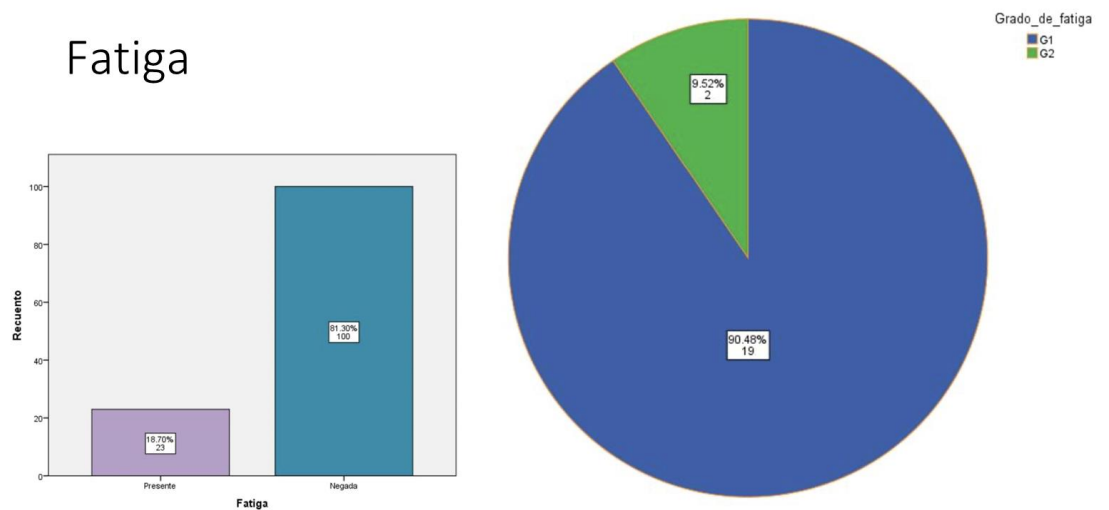


Tabla 5

La radiodermatitis estuvo presente en 64 de nuestras pacientes siendo esto un 52% de nuestra población, con toxicidad grado uno siendo la más común. (G1 82.2 %, G2 17.37%, G3 0). [Tabla 6]

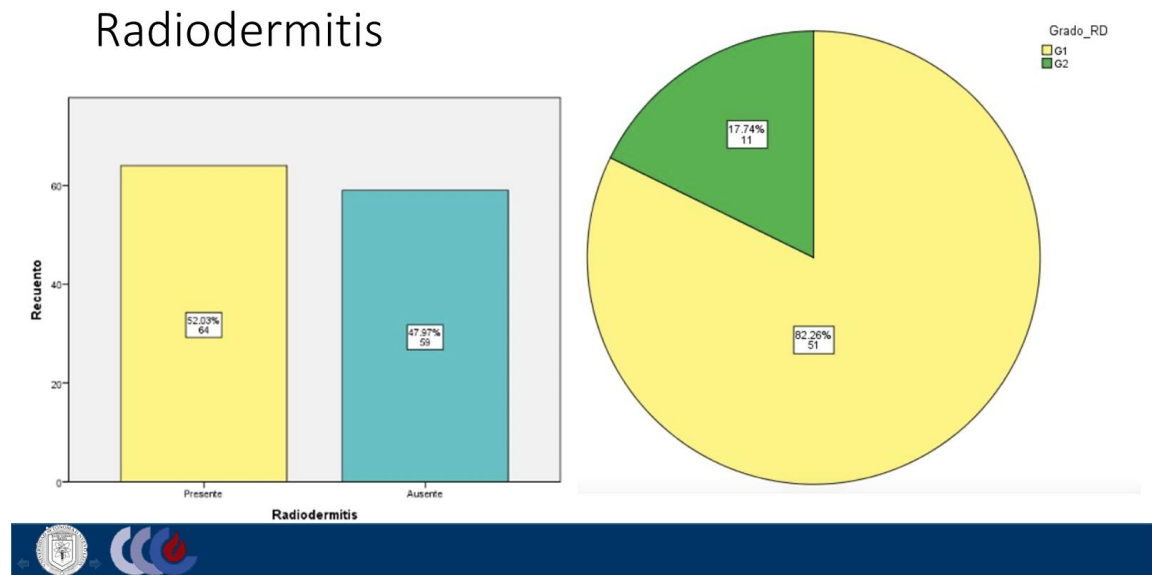


Tabla 6

La disfagia estuvo presente en 58 de nuestras pacientes siendo esto un 47% de nuestra población, con toxicidad grado uno siendo la más común. (G1 82 %, G2 18%, G3 0). [Tabla 7]

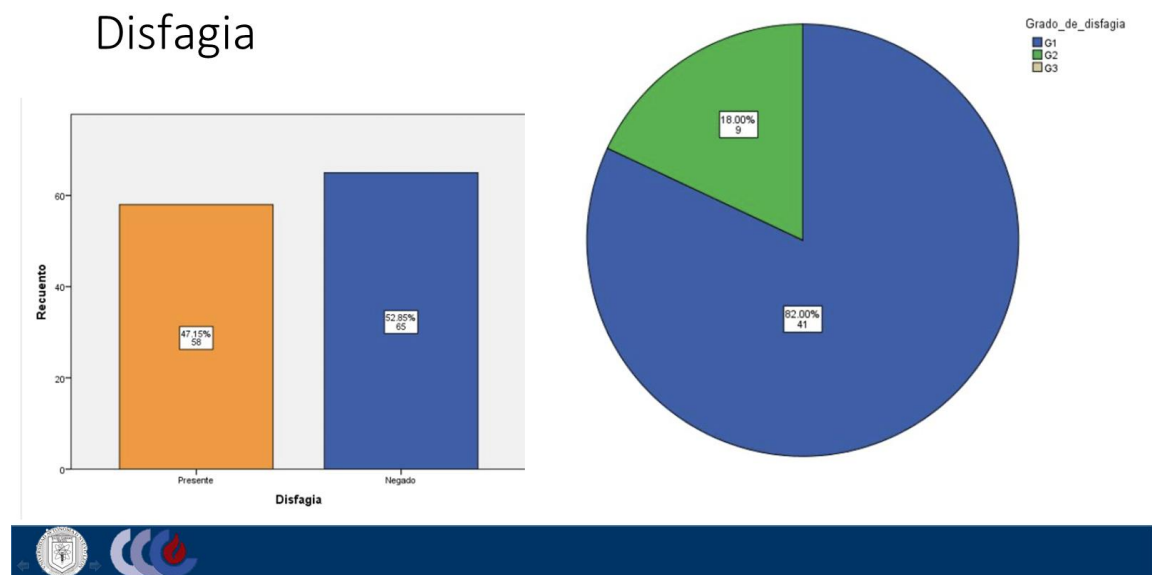


Tabla 7

Capítulo VII

DISCUSION

El CM es el cáncer diagnosticado con mayor frecuencia y la principal causa de muerte por cáncer en mujeres(1). El tratamiento de CM en mujeres con reciente diagnóstico no metastático es multidisciplinario; involucrando cirugía oncológica, radio oncología y oncología medica (33)

El objetivo del tratamiento de RT adyuvante es erradicar cualquier depósito tumoral presente posterior a la cirugía. Hacerlo reduce el riesgo de recurrencia locoregional y mejora la supervivencia global y supervivencia de cáncer específico en cáncer de mama(34).El tratamiento con RT esta asociado a toxicidad aguda que involucran el área de tratamiento; como por ejemplo: piel, músculo y órganos internos(35).

A lo largo del tiempo muchas mujeres en tratamiento con RT han recibido 1.8 a 2 Gy por fracción diaria por 4.5 hasta 5 semanas, para tener un total de dosis de 45-50Gy. Aunque este régimen de fraccionamiento es el convencional, no es el único que se ha estudiado. Existen otros tipos de fraccionamientos más cortos, esquemas de hipofraccionamiento. El régimen de hipofraccionamiento más conocido es de 40 Gy/15 Fx. (36, 37). En enero del 2020, la OMS declaró el brote de COVID-19 como una emergencia de salud pública de importancia internacional, y en marzo del 2020 se caracterizó como una pandemia con el fin destacar la gravedad de la situación e instaurar en todos los países la toma de medidas para la detección y prevención de propagación de la infección. Algunos pacientes que requieren tratamiento de RT con intención curativa o por tumores rápidamente progresivos o sintomáticos se puede proceder de manera razonable con el tratamiento, ya que los riesgos de retrasar el tratamiento pueden superar los riesgos de exposición e infección al COVID-19(38). Se

ha planteado que cuando se este disponible, se deben ofrecer regímenes alternativos de RT, ejemplo: Hipofraccionamiento, si es apropiado para el paciente. Este proyecto tiene como objetivo valorar la toxicidad aguda en pacientes con diagnostico de CM; que recibieron tratamiento quirúrgico con mastectomía o cirugía conservadora de mama, y posteriormente tratamiento de RT con hipofraccionamiento de 40Gy/15 Fx en técnica de Tomoterapia como esquema de tratamiento radical recomendado como tratamiento adyuvante durante la pandemia por COVID-19.

En este proyecto se evaluó de manera retrospectiva una base de datos del Servicio de Oncología para analizar las toxicidades agudas (radiodermatitis, disfagia y fatiga) presentes durante el tratamiento con radioterapia con esquema hipofraccionado en pacientes con cáncer de mama.

En los resultados de este estudio podemos observar que la incidencia toxicidades agudas se encuentran dentro los rangos documentados en la literatura, asi como los grado de afectacion de cada uno. Con este resultado podemos ver que el esquema de hipofraccionamiento es un esquema viable y con un perfil de toxicidad aguda aceptable en las pacientes con cancer de mama sometidas a tratamiento adyuvante con radioterapia.

Se espera seguir analizando a esta poblacion de pacientes para en un futuro a mediano y largo plaza abnalizar las toxicidades cronicas (fibrosis,cardiotoxicidad, neumopatía, y resultados cosmeticos), ademas de valorar resultados de sobrevida global, sobrevida libre de enfermedad, control local, asi como recurrencia local y a distancia.

Capítulo VIII

CONCLUSION

Como parte de esta revisión realizada de marzo 2020 a Febrero de 2021, podemos concluir lo siguiente:

- ❖ Se trataron a 123 pacientes con Dx de Ca de Mama con Hipofraccionamiento de manera adyuvante durante tiempo de restricciones por pandemia de COVID 19
- ❖ Se utilizo un esquema de tratamiento con RT adyuvante:
HIPOFRACCIONAMIENTO de 40Gy/15Fx
- ❖ En nuestra población, se presentaron las siguientes toxicidades agudas:
 - FATIGA: 20 %
 - RADIODERMITIS: 52%
 - DISFAGIA: 47%
- ❖ La mayoría de las toxicidades agudas fueron G1 y se resolvieron favorablemente durante el seguimiento.

Como conclusión el esquema de hipofraccionamiento no presenta una mayor tasa de toxicidades agudas en comparación con un esquema convencional.

Capítulo IX

BIBLIOGRAFIA

1. GLOBOCAN
2. Anggraini AR, Oliver J. Compendio de patología mamaria. Vol. 53, Journal of Chemical Information and Modeling. 2019. 1689–1699 p.
3. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2020. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2020.
4. National Cancer Institute, NCI, Estadificación del cáncer. <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/diagnostico-estadificacion/estadificacion>
5. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68(6), 394-424.
6. Martínez-Montañez, O. G., Uribe-Zúñiga, P., & Hernández-Ávila, M. (2009). Políticas públicas para la detección del cáncer de mama en México. *Salud pública de México*, 51, s350-s360.
7. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68(6), 394-424.
8. Hultborn, K. A., Larsson, L. G., & Ragnhult, I. (1955). The lymph drainage from the breast to the axillary and parasternal lymph nodes, studied with the aid of colloidal AU198. *Acta Radiologica*, 43(1), 52-64.
9. Russo, I. H., & Russo, J. (1998). Role of hormones in mammary cancer initiation and progression. *Journal of mammary gland biology and neoplasia*, 3(1), 49-61.
10. Russo, I. H., & Russo, J. (1998). Role of hormones in mammary cancer initiation and progression. *Journal of mammary gland biology and neoplasia*, 3(1), 49-61.
11. King, R. J. B. (1992). Effects of steroid hormones and related compounds on gene transcription. *Clinical endocrinology*, 36(1), 1-14.
12. Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2020). Cancer statistics, 2020. *CA: a cancer journal for clinicians*, 70(1), 7-30.
13. Taylor, C., Correa, C., Duane, F. K., Aznar, M. C., Anderson, S. J., Bergh, J., ... & Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. (2017). Estimating the risks of breast cancer radiotherapy: evidence from modern radiation doses to the lungs and heart and from previous randomized trials. *Journal of Clinical Oncology*, 35(15), 1641.

14. Agrawal, R. K., Alhasso, A., Barrett-Lee, P. J., Bliss, J. M., Bliss, P., Bloomfield, D., ... & Yarnold, J. R. (2011). First results of the randomised UK FAST Trial of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer (CRUKE/04/015): The FAST Trialists group. *Radiotherapy and Oncology*, *100*(1), 93-100.
15. Brunt, A. M., Haviland, J. S., Sydenham, M., Agrawal, R. K., Algurafi, H., Alhasso, A., ... & Yarnold, J. R. (2020). Ten-year results of FAST: a randomized controlled trial of 5-fraction whole-breast radiotherapy for early breast cancer.
16. Smith, B. D., Bentzen, S. M., Correa, C. R., Hahn, C. A., Hardenbergh, P. H., Ibbott, G. S., ... & Haffty, B. G. (2011). Fractionation for whole breast irradiation: an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, *81*(1), 59-68.
17. Smith, B. D., Bellon, J. R., Blitzblau, R., Freedman, G., Haffty, B., Hahn, C., ... & Jagsi, R. (2018). Radiation therapy for the whole breast: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Practical radiation oncology*, *8*(3), 145-152.
18. Haviland, J. S., Owen, J. R., Dewar, J. A., Agrawal, R. K., Barrett, J., Barrett-Lee, P. J., ... & Yarnold, J. R. (2013). The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *The lancet oncology*, *14*(11), 1086-1094.
19. Brunt, A. M., Haviland, J. S., Wheatley, D. A., Sydenham, M. A., Alhasso, A., Bloomfield, D. J., ... & Yarnold, J. (2020). Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *The Lancet*, *395*(10237), 1613-1626.
20. Wang, S. L., Fang, H., Song, Y. W., Wang, W. H., Hu, C., Liu, Y. P., ... & Li, Y. X. (2019). Hypofractionated versus conventional fractionated postmastectomy radiotherapy for patients with high-risk breast cancer: a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, *20*(3), 352-360.
21. World Health Organization. (2020). WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. <http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>
22. Yu, J., Ouyang, W., Chua, M. L., & Xie, C. (2020). SARS-CoV-2 transmission in patients with cancer at a tertiary care hospital in Wuhan, China. *JAMA oncology*, *6*(7), 1108-1110.
23. Lewis, M. A. (2020). Between Scylla and Charybdis—oncologic decision making in the time of Covid-19. *New England Journal of Medicine*, *382*(24), 2285-2287.

24. Nagar, H., & Formenti, S. C. (2020). Cancer and COVID-19—potentially deleterious effects of delaying radiotherapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*, *17*(6), 332-334.
25. Dietz, J. R., Moran, M. S., Isakoff, S. J., Kurtzman, S. H., Willey, S. C., Burstein, H. J., ... & Yao, K. A. (2020). Recommendations for prioritization, treatment, and triage of breast cancer patients during the COVID-19 pandemic. the COVID-19 pandemic breast cancer consortium.
26. Curigliano, G., Cardoso, M. J., Poortmans, P., Gentilini, O., Pravettoni, G., Mazzocco, K., ... & Cardoso, F. (2020). Recommendations for triage, prioritization and treatment of breast cancer patients during the COVID-19 pandemic. *The Breast*, *52*, 8-16.
27. Dowsett, M., Ellis, M. J., Dixon, J. M., Gluz, O., Robertson, J., Kates, R., ... & Harbeck, N. (2020). Evidence-based guidelines for managing patients with primary ER+ HER2– breast cancer deferred from surgery due to the COVID-19 pandemic. *NPJ breast cancer*, *6*(1), 1-10.
28. Sheng, J. Y., Santa-Maria, C. A., Mangini, N., Norman, H., Couzi, R., Nunes, R., ... & Smith, K. L. (2020). Management of breast cancer during the COVID-19 pandemic: a stage- and subtype-specific approach. *JCO oncology practice*, *16*(10), 665-674.
29. Martin, M., Guerrero-Zotano, A., Montero, Á., Jara, C., Filipovich, E., Rojo, F., ... & GEICAM Spanish Breast Cancer Group Steering Committee. (2020). GEICAM guidelines for the management of patients with breast cancer during the COVID-19 pandemic in Spain. *The oncologist*.
30. Uzzo, R. G., Kutikov, A., Geynisman, D. M., Nekhlyudov, L., Larson, R. A., & Soybel, D. I. RELATED PATHWAYS. <http://www.nccn.org/covid-19/default>.
31. <https://www.somera.org.mx/wp-content/uploads/2020/03/Gui%CC%81a-Radioterapia-COVID-19-V1.1-1.pdf-1.pdf>
32. Kesson, E. M., Allardice, G. M., George, W. D., Burns, H. J., & Morrison, D. S. (2012). Effects of multidisciplinary team working on breast cancer survival: retrospective, comparative, interventional cohort study of 13 722 women. *Bmj*, *344*.
33. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. (2012). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: Meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomized trials. *Obstetrical & Gynecological Survey*, *67*(2), 92-94.
34. Taylor, C., Correa, C., Duane, F. K., Aznar, M. C., Anderson, S. J., Bergh, J., ... & Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. (2017). Estimating the risks of breast cancer

- radiotherapy: evidence from modern radiation doses to the lungs and heart and from previous randomized trials. *Journal of Clinical Oncology*, 35(15), 1641.
35. Agrawal, R. K., Alhasso, A., Barrett-Lee, P. J., Bliss, J. M., Bliss, P., Bloomfield, D., ... & Yarnold, J. R. (2011). First results of the randomised UK FAST Trial of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer (CRUKE/04/015): The FAST Trialists group. *Radiotherapy and Oncology*, 100(1), 93-100.
 36. Brunt, A. M., Haviland, J. S., Sydenham, M., Agrawal, R. K., Algurafi, H., Alhasso, A., ... & Yarnold, J. R. (2020). Ten-year results of FAST: a randomized controlled trial of 5-fraction whole-breast radiotherapy for early breast cancer..
 37. Nagar, H., & Formenti, S. C. (2020). Cancer and COVID-19—potentially deleterious effects of delaying radiotherapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 17(6), 332-334.

Capítulo X

RESUMEN AUTOBIOGRAFICO

Laura Leticia González Barrón

Candidata para el grado de Especialista en Radio Oncología

**Tesis: “TOXICIDAD AGUDA DE LA RADIOTERAPIA HIPOFRACCIONADA PARA
CANCER DE MAMA DURANTE LA PANDEMIA DE COVID-19”**

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud

**Datos Personales: nacida en Monterrey, Nuevo León, México; hija de Ing. Juan
Mario González González y Sra. Blanca Leticia Barrón de González**

**Educación: curso la carrera de Médico Cirujano y Partero en la Facultad de
Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León durante el periodo del 2009
al 2015. Servicio Social en el departamento de Endocrinología del Hospital
Universitario “Dr. José Eleuterio González” durante el periodo de agosto 2015 a
julio 2016.**

INDICE DE TABLAS

| Tabla | Página |
|---|---------------|
| 1. Características de Población. EDAD. | 23 |
| 2. Características de Población. DIAGNOSTICO..... | 24 |
| 3. Características de Población. CIRUGIA..... | 24 |
| 4. Características de Población. ETAPA CLINICA..... | 25 |
| 5. FATIGA..... | 25 |
| 6. RADIODERMITIS..... | 26 |
| 7. DISFAGIA..... | 26 |

INDICE DE FIGURAS

| Figuras | Página |
|---|---------------|
| Figura 1. Componentes ANATOMICOS..... | 10 |
| Figura 2. Componentes HISTOLOGICOS..... | 10 |

LISTA DE ABREVIATURAS

CM: Cáncer de Mama

OMS: Organización Mundial de la Salud

Gy: Gray

RT: Radioterapia

Fx: Fraccionamiento

MI: Mamarios Internos

FSH: Hormona Foliculoestimulante

LH: Hormona Luteinizante

ER: Receptor de estrógeno

IMC: Índice de Masa Corporal

DCIS: Carcinoma Ductal In Situ

WBRT: whole breast radiotherapy , Radioterapia a toda la mama

EC: Etapa Clínica