

XVI JORNADA SOBRE EL CÁNCER DE MAMA

Hospital
del Mar

Parc
de Salut
MAR
Barcelona

PERSONALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO EN EL CÁNCER DE MAMA

1ª parte

Dra Meritxell Arenas Prat
Servei d'Oncologia Radioteràpica,
Hospital Universitari Sant Joan de Reus, URV, IISPV

Clasificación molecular CM

- El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea con \neq subtipos moleculares.
- La identificación de estos subtipos ha supuesto un avance en la personalización del tratamiento, ya que nos da información sobre el pronóstico, el patrón de recidiva y la efectividad del tratamiento.

Clasificación molecular CM

Subtipo LUMINAL (RE + / Her 2 -/+)	Subtipo HER2 (RH - / Her2 +)	Basal o Triple (-) (RH - / Her2 -)
<p>Luminal A (RE +, RP +/-, Ki67 bajo): HT</p> <p>Luminal B (RE +, RP +/-, Ki67 alto, Her2 +/-): QT + HT (peor Px)</p> <p>Luminal A: Baja respuesta QT (7%)</p>	<p>(RE -, RP -, Her2 +, Ki67 alto, p53)</p> <p>Trastuzumab</p> <p>Buena respuesta QT (45%)</p>	<p>(ki67 alto, p53, EGFR)</p> <p>> riesgo M1</p> <p>Buena respuesta QT (45%), pero peor Px</p>

Mejor Px



Peor Px

Clasificación molecular CM

- Fc de riesgo RLR clásicos: Edad, Márgenes próximos o afectos, Afectación ganglionar, CDIS extenso, Grado, IVL, Tamaño tumor
- La decisión del tratamiento se basa en:
 - Fc clínicos Px (TNM, estadio, edad)
 - Biomarcadores Px y predictivos (RE, RP, Her2, Ki67 ..)

Clasificación molecular y riesgo RLR

- Los estudios sugieren:

Bajo riesgo RLR: RH+ luminal

Alto riesgo RLR: TN y Her2+.

Trastuzumab ↓ RLR en Her2+, pero y las TN?.

- Por tanto, es fundamental encontrar marcadores biológicos pronósticos y predictivos de RLR

Clasificación molecular y riesgo RLR

Table 1 Local and Regional Recurrence Rates by Breast Cancer Subtype

Study	n	Median Follow-up (mo)	Luminal A (%)	Luminal B (%)	HER2 (%)	Basal (%)
BCS + RT (Nguyen ¹⁶)						
5-year LR	793	70	0.8	1.5	8.4	7.1
BCS + RT (Millar ¹⁷)						
5-year LR	498	84	1.0	4.3	7.7	9.6
5-year LRR			2.0	4.3	15.3	14.8
BCS + RT (Voduc ¹⁸)						
10-year LR	1461	144	8	10	21	14
10-year RR			3	8	16	14
Mastectomy + RT (Kyndi ²⁰)						
5-year LRR	489	204	2	3	13	21
Neoadjuvant chemotherapy + BCS + RT (Yu ¹⁹) 5-year LRR						
0-3 LN	514	65	2	2	14	9
≥4 LN	77		7	0	34	44

Abbreviations: BCS, breast-conserving surgery; LR, local recurrence; LRR, local-regional recurrence; RR, regional recurrence; LN, lymph node.

Clasificación molecular y riesgo RLR

TN y Her2+ muestran un menor beneficio versus subtipo luminal.

Table 2 15-Year Overall Survival and Locoregional Recurrence as a Function of Breast Cancer Molecular Subtype and Radiation

	15 Years OS			15 Years LRR		
	RT (%)	No RT (%)	P	RT (%)	No RT (%)	P
Luminal A (n = 628)	44	33	.009	3	32	<.001
Luminal B (n = 96)	38	15	.07	3	48	<.005
Basal like (n = 152)	39	32	.4	15	32	.001
HER2 enriched (n = 120)	17	28	.14	21	33	.2

Abbreviations: RT, radiotherapy; OS, overall survival; LRR, locoregional recurrence.
Data from Kyndi et al.⁴⁶

Problemas:

Estudio retrospectivo

La mayoría son luminal A (63%), (luminal B: 10%, Her2+: 12%, TN: 15%), no pudiendo detectar DS.

Clasificación molecular y riesgo RLR

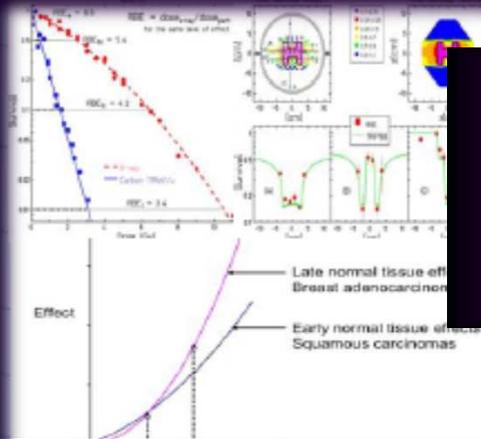
Los estudios retrospectivos sugieren:

- **Radioresistencia** Her2+ y TN → versus radiosensibilidad del subtipo luminal A. Por tanto, es necesario radiosensibilizadores / escalada de dosis.
- **Agresividad intrínseca** de las células que sobreviven en los subtipos TN y Her2+.
- TN tiene más riesgo **enfermedad residual** después CC? – Se puede hacer CC?, si se realiza CC se pueden beneficiar de escalada de dosis (boost altas dosis)?.

Clasificación molecular y riesgo RLR

- El bajo riesgo RLR subtipo luminal y ↑ riesgo RLR en TN y Her2+ se ha de confirmar en estudios prospectivos randomizados.
- Los avances en el estudio molecular se han de dirigir en :
 - Identificar pacientes que es mejor mastectomía que CC.
 - Identificar subgrupo de pacientes que no se benefician de RT postCC (observación) o las que son candidatas a esquemas hipoFx/APBI o escalada de dosis.
 - Identificar pacientes que se benefician RT 1-3 gls en fx del subtipo molecular.
 - Identificar subgrupo con alto riesgo toxicidad tardía RT.

Personalización RT CM: Mejoras



BIOLÓGICAS

Irradiación parcial
mama
Hipofraccionamiento
RIO
Escalada de dosis
Radiosensibilizadores



TECNOLÓGICAS

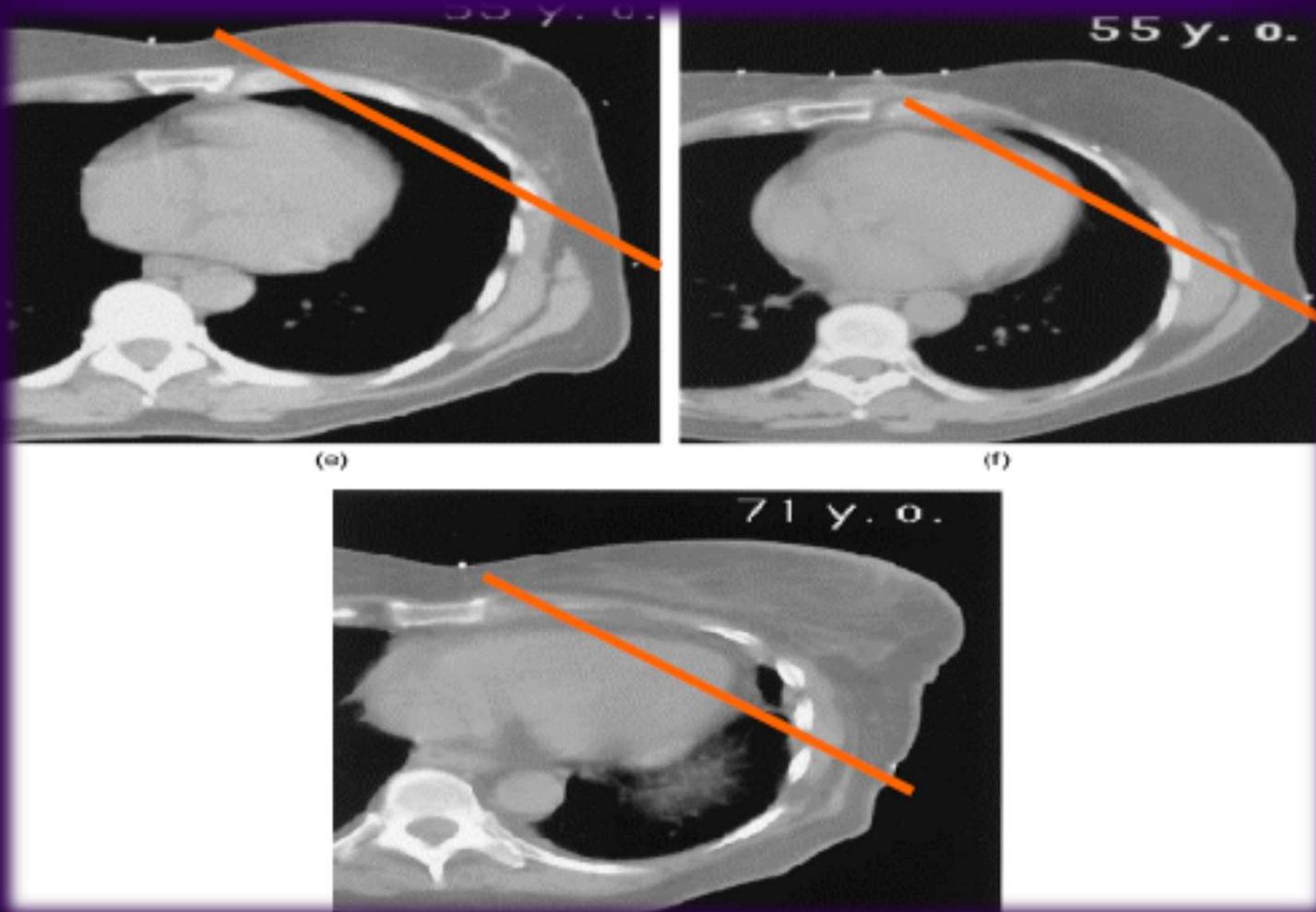
IMRT / Tomoterapia /
IGRT / Protones

FISIOLÓGICAS

Posicionamiento /
Control respiración



RT individualizada y personalizada



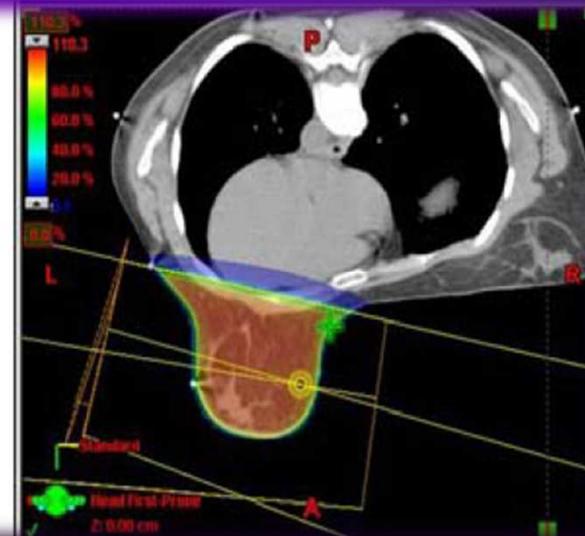
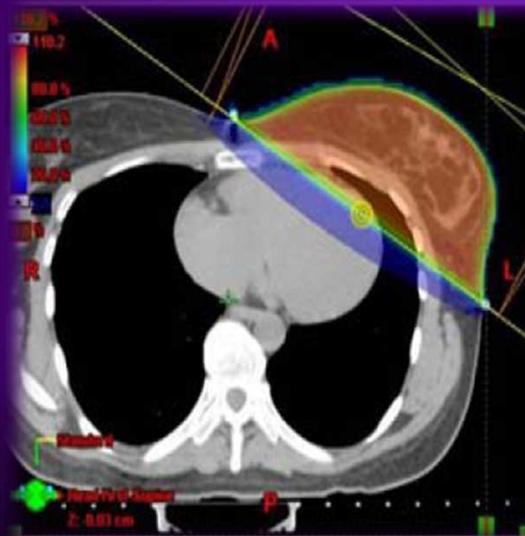
Personalización RT CM

- **Mejoras fisiológicas**
- **Mejoras tecnológicas**
- **Mejoras biológicas**

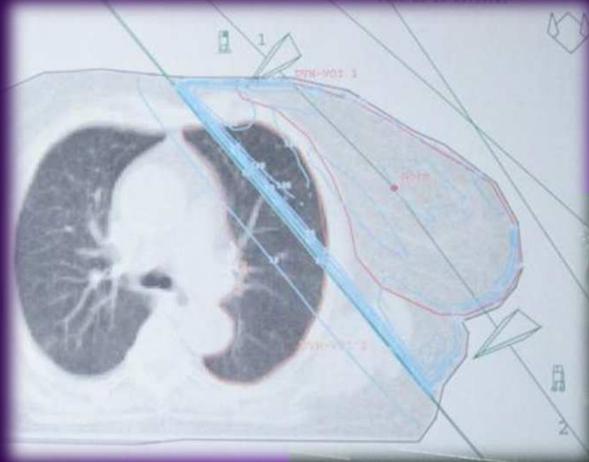


INMOBILIZACIÓN

Posición prono para RT mamas péndulas



Accesorios (Copas) para mamas péndulas



Delimitación de volúmenes



1. Tráquea, 2. Costilla, 3. Tronco arterial braquiocefàlico, 4. Vena braquiocefàlica izquierda, 5. Músculo pectoral mayor, 6. Músculo pectoral menor, 7. Arteria carótida común izquierda, 8. Arteria subclavia izquierda, 9. Esófago, 10. Escápula

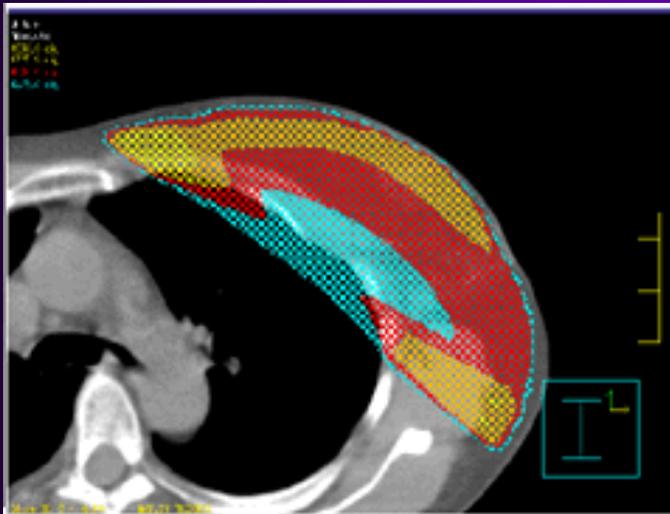
Personalización RT CM

- Mejoras fisiológicas
- **Mejoras tecnológicas**
- Mejoras biológicas

RT intensitat modulada (IMRT)

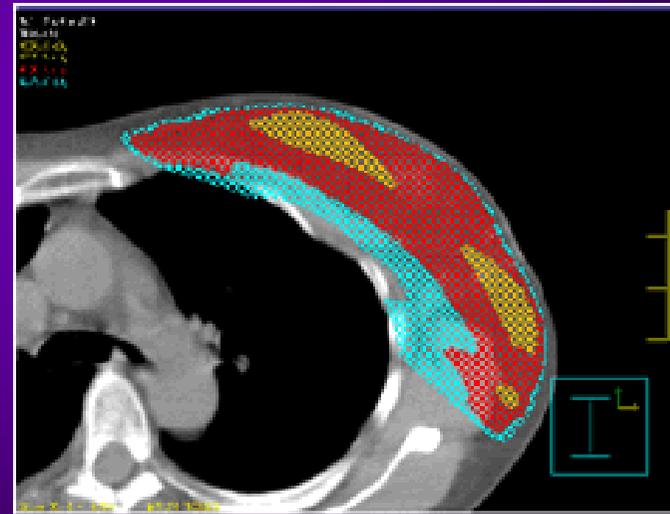
Permite mejorar la homogeneidad de la dosis en el volumen a tratar y reducir la dosis a tejidos sanos, incluyendo el pulmón ipsilateral y el corazón en T a mama izda.

3D



Distribución de la dosis con campos tangenciales estándares

IMRT



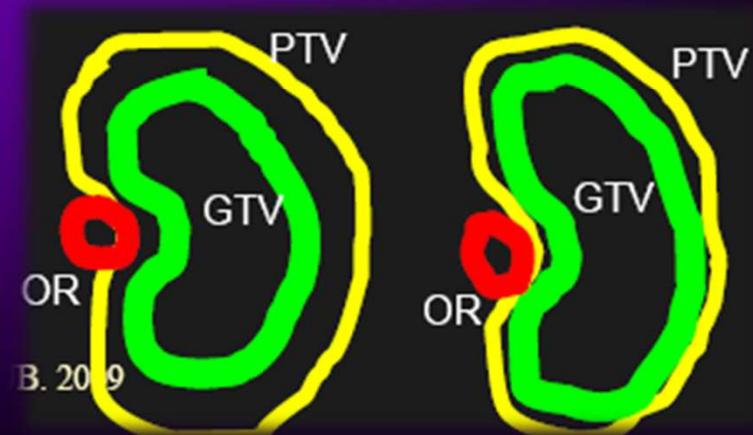
Distribución de la dosis a la mama con IMRT

RT Guiada per la imagen (IGRT)

- Conjunto de técnicas que permiten una mejor verificación y precisión del tratamiento, el objetivo es ↑ precisión del volumen a tratar para poder realizar escalada de dosis y ↓ la dosis a los órganos sanos.
- Los más habituales son los dispositivos de imagen OBI (*On Board Imaging Device*):
 - Imágenes portal (*Portal Images*) de una mejor calidad,
 - TACs (*Cone Beam CTs*) en el mismo AL para verificar el posicionamiento incluso diariamente.

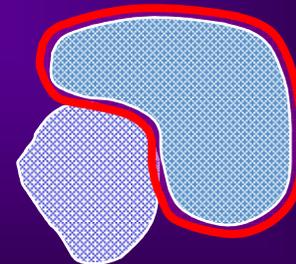
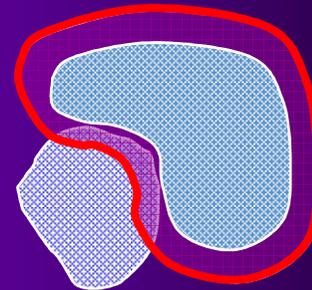
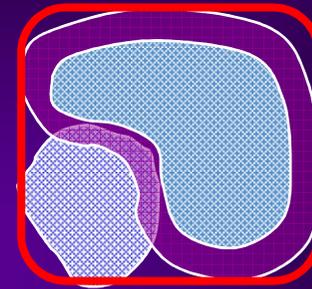
RT Guiada per la imatge (IGRT)

- Permite realizar estudio de imagen antes de cada sesión de RT, adecuando diariamente el volumen planificado.
- Permite corregir las modificaciones relacionadas con la forma del tumor, posición del paciente, movimientos fisiológicos ...



IMRT / IGRT

- La IMRT y la IGRT son complementarias.
- La IMRT y la IGRT permiten reducir los márgenes y conformar la dosis.

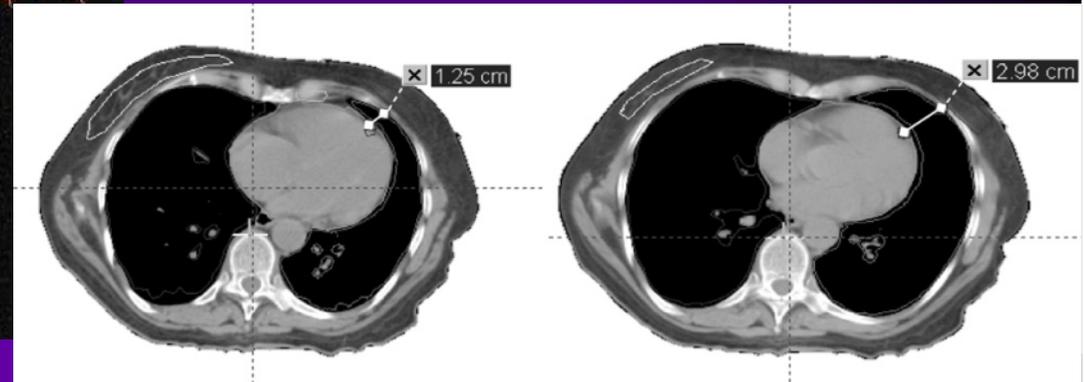
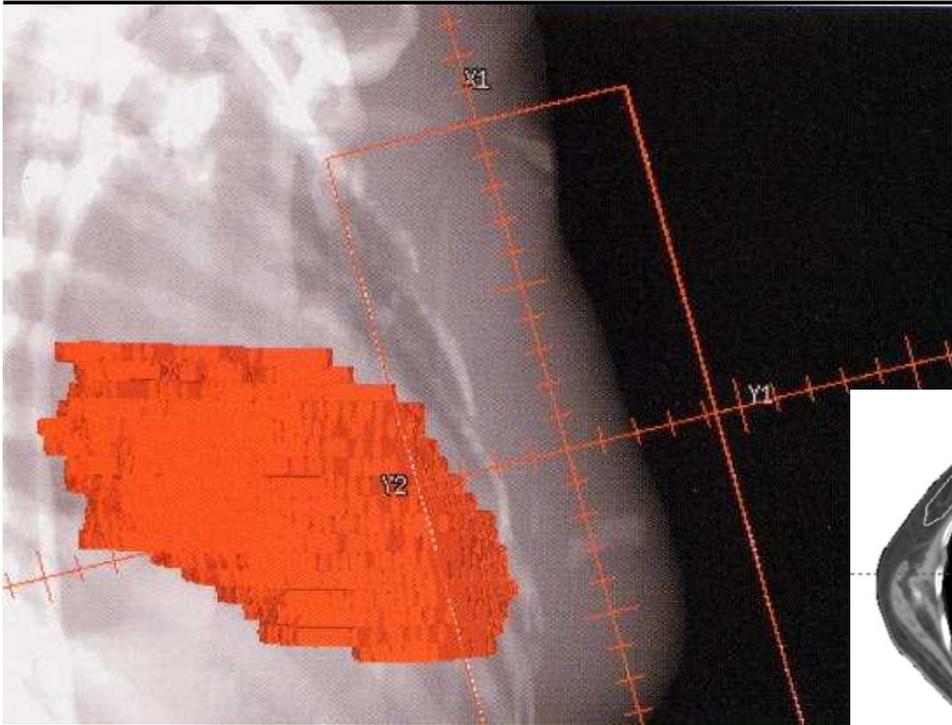


IMRT ⇒ *Permite conformar más*

IGRT ⇒ *Nos precisa donde administramos la RT*

Control respiración (Gating respiratorio)

Cáncer de mama izquierdo.

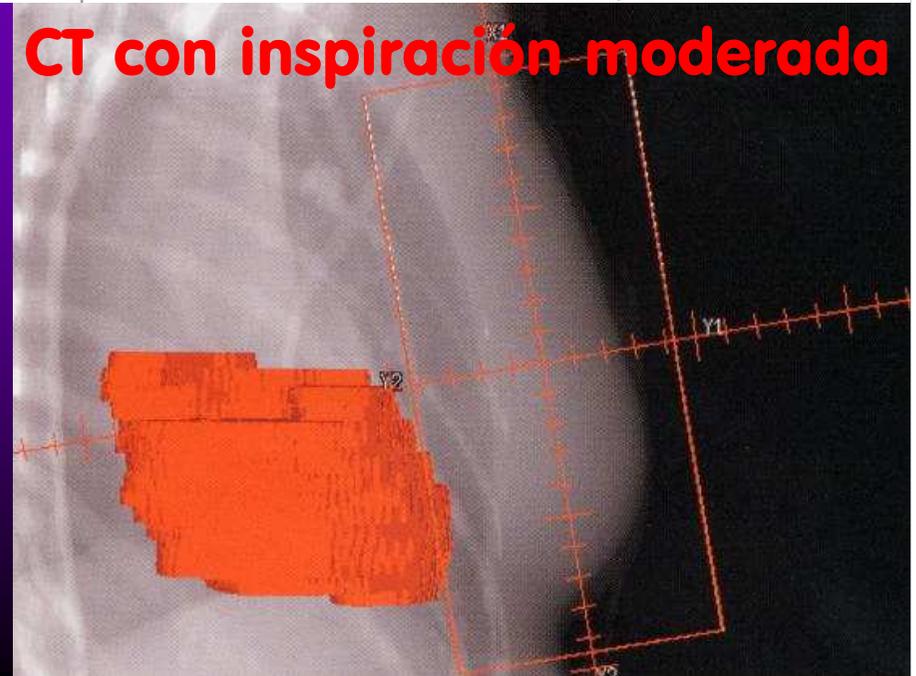


CT con respiración libre ↗

Irradiación sólo cuando el corazón está todo o casi todo fuera de los campos de tratamiento y se engloba un volumen pulmonar predeterminado

90-100% reducción de la exposición cardíaca a la irradiación

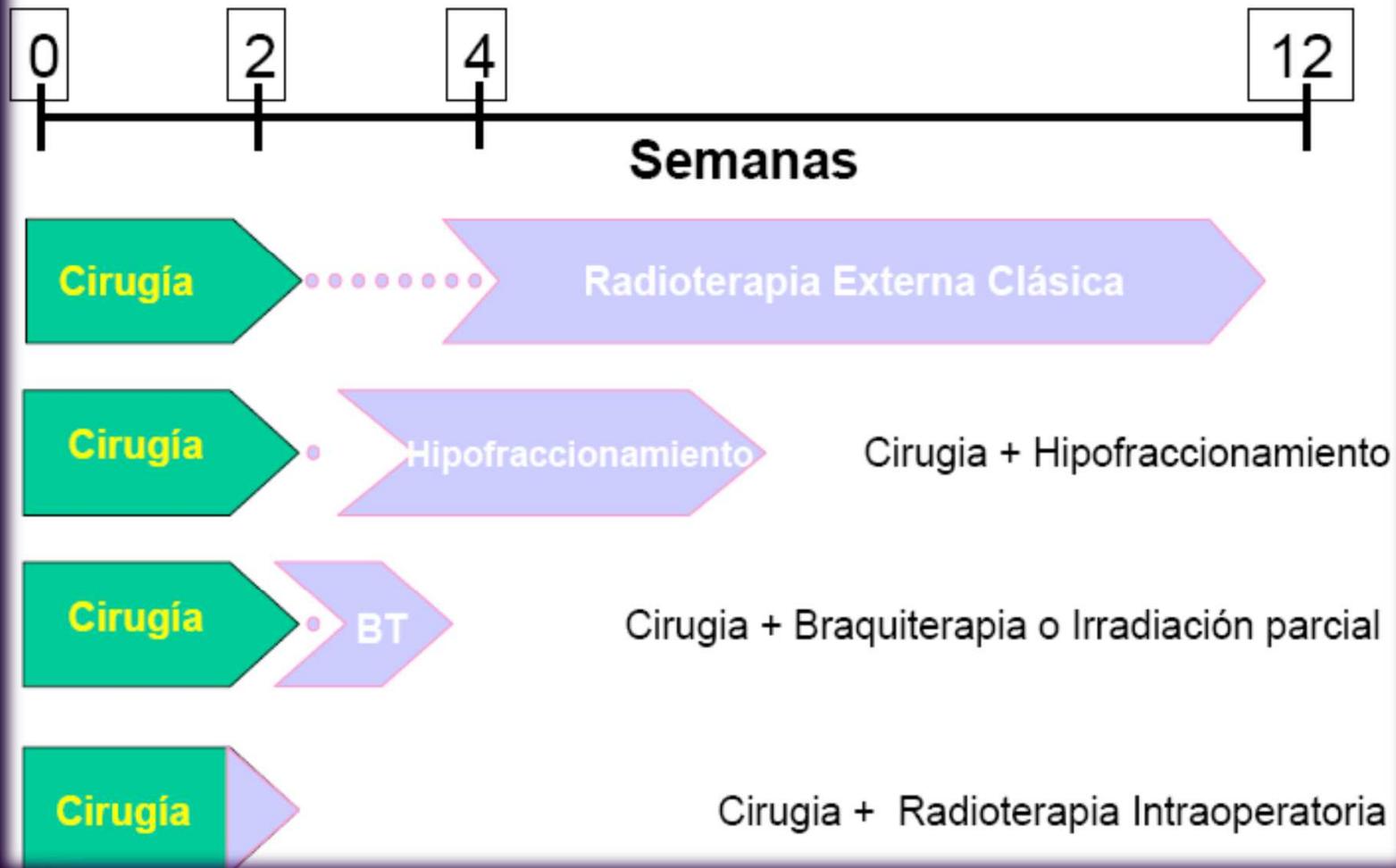
CT con inspiración moderada



Personalización RT CM

- **Mejoras fisiológicas**
- **Mejoras tecnológicas**
- **Mejoras biológicas:**
 - Esquemas HipoFx
 - IPM-APBI
 - RIO
 - Escalada de dosis
 - Radiosensibilizadores

Acortando el tiempo de la RT



<i>Enero</i>						
Lun	Mar	Mier	Juev	Vie	Sab	Dom
	1	2	3	4	5	6
7	8	9	10	11	12	13
14	15	16	17	18	19	20
21	22	23	24	25	26	27
28	29	30	31			

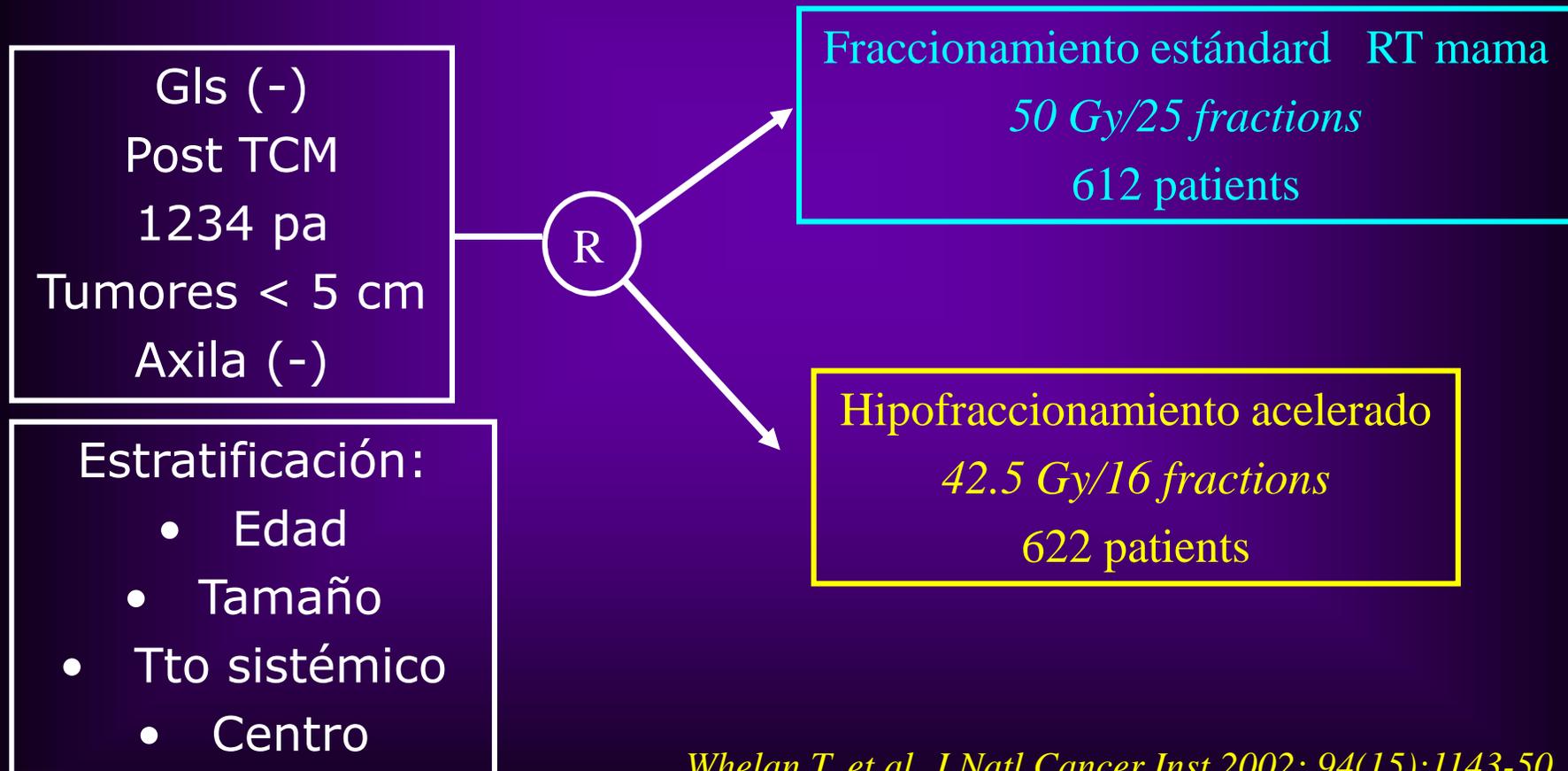
<i>Febrero</i>						
Lun	Mar	Mier	Juev	Vie	Sab	Dom
				1	2	3
4	5	6	7	8	9	10
11	12	13	14	16	17	18
19	20	21	22	23	24	25
26	27	28				



<i>Enero</i>						
Lun	Mar	Mier	Juev	Vie	Sab	Dom
	1	2	3	4	5	6
7	8	9	10	11	12	13
14	15	16	17	18	19	20
21	22	23	24	25	26	27
28	29	30	31			

Esquemas de hipofraccionamiento de RT

Whelan, et al.



Whelan T, et al. J Natl Cancer Inst 2002; 94(15):1143-50

Esquemas de hipofraccionamiento de RT

Whelan, et al.

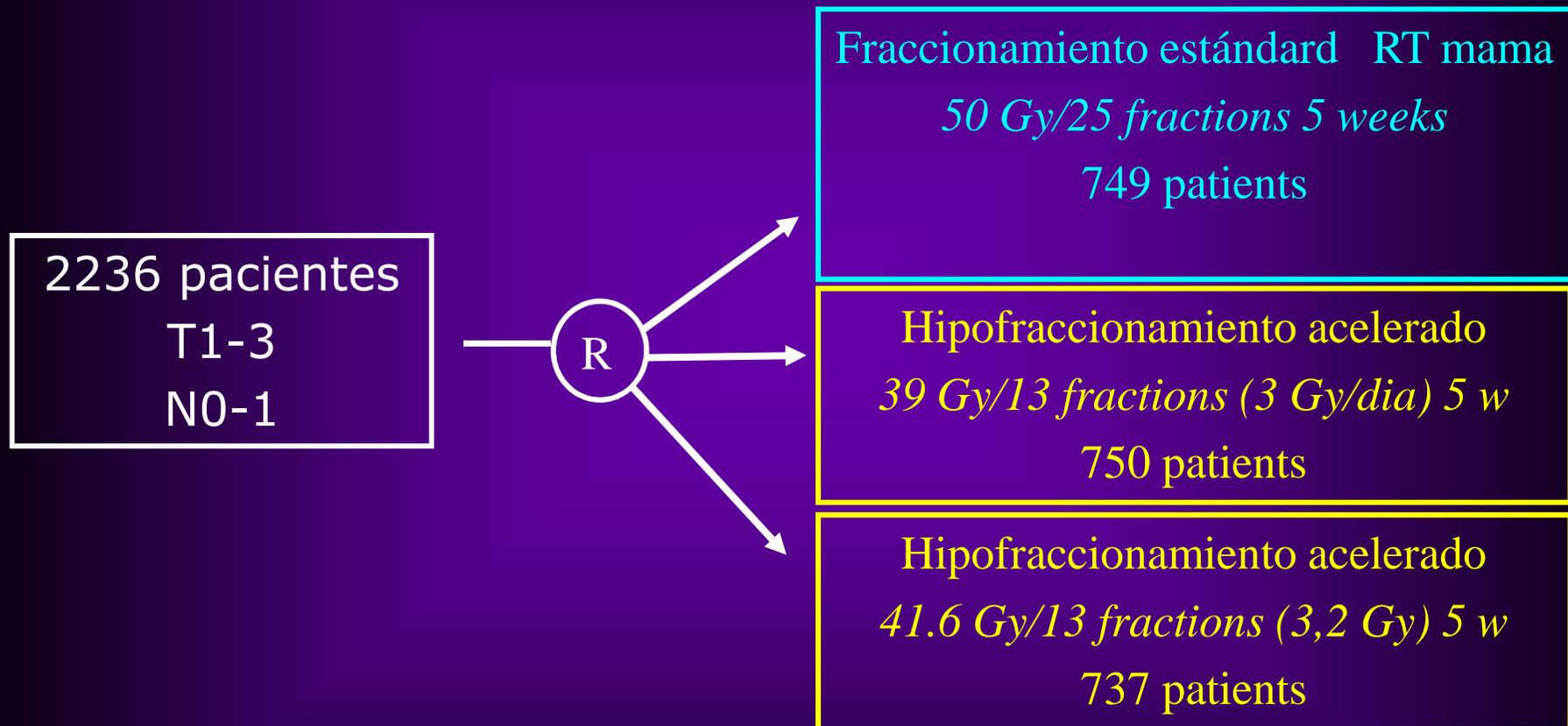
	RL	
	RT estándar	HipoF
5 a	3.2%	2.8%
10 a	6.7%	6.2%

No \neq en SG

Whelan T, et al. NEJM 2010, febrer 11,362 (6): 513-520

Esquemas de hipofraccionamiento de RT

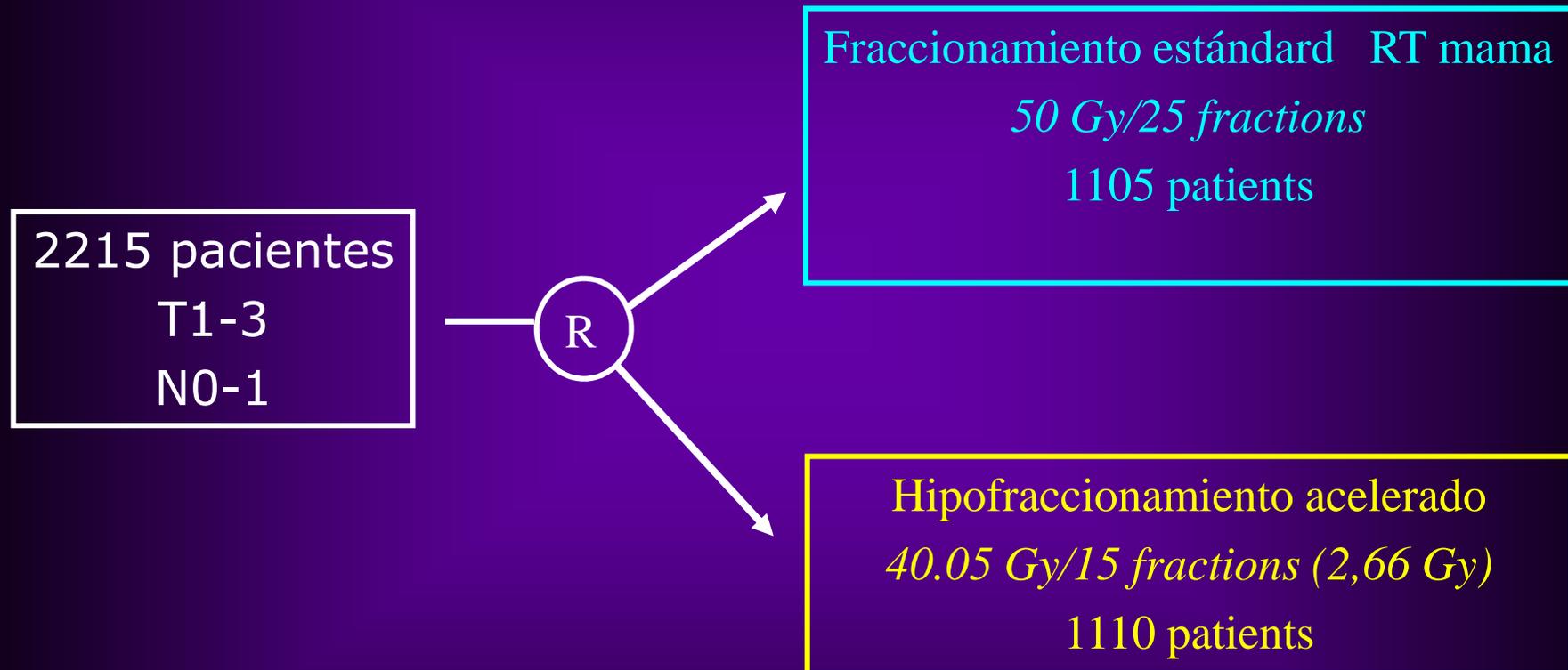
START (Standardisation) A



START Trialists' Group, Bentzen SM, Yarnold JR. The UK START Trial A. *Lancet Oncol* 2008 Apr;9(4):331-41.

Esquemas de hipofraccionamiento de RT

START B



START Trialists' Group, Bentzen SM, Yarnold JR. The UK START Trial B. *Lancet*. 2008 Mar 29;371(9618):1098-107.

Esquemas de hipofraccionamiento de RT

Con una media de seguimiento superior a 5 años en el ensayo A y a 6 años en el B:

- a) No \neq en control locorregional entre los esquemas hipofraccionados frente al esquema clásico de 50 Gy en 25 fracciones.
- b) Tampoco existen diferencias significativas en la toxicidad cutánea tardía.

EVIDENCIA RECIENTE:



ELSEVIER

Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. ■, No. ■, pp. 1–9, 2010

Copyright © 2010 Elsevier Inc.

Printed in the USA. All rights reserved

0360-3016/\$ - see front matter

doi:10.1016/j.ijrobp.2010.08.035

CRITICAL REVIEW

HYPOFRACTIONATED WHOLE-BREAST RADIOTHERAPY FOR WOMEN WITH EARLY BREAST CANCER: MYTHS AND REALITIES

JOHN YARNOLD, F.R.C.R.,* SØREN M. BENTZEN, D.Sc.,† CHARLOTTE COLES, Ph.D.,‡
AND JOANNE HAVILAND, M.Sc.¶

nable with respect to local relapse risk (22). In conclusion, on the basis of level I evidence from four clinical trials, there appears to be no reason to avoid modest hypofractionation for the adjuvant treatment of women requiring whole-breast or postmastectomy chest wall radiotherapy in any identifiable subset of subclinical breast cancers. However, there are some residual concerns expressed in the literature that are immediately addressed below.

CONCLUSIONS

Recent randomized trials justify the routine use of modest hypofractionation for adjuvant whole-breast radiotherapy in women with early breast cancer. The standard UK schedule of 40 Gy in 15 fractions is gentler on normal tissues than 50 Gy in 25 fractions, without evidence of inferior local tumor control. This schedule, or 42.5 Gy in 16 fractions, can be recommended as safe and effective alternatives to 50 Gy in 25 fractions for whole-breast or postmastectomy chest wall radiotherapy.

“ESTUDIO FASE IV OBSERVACIONAL Y MULTICENTRICO CON RADIOTERAPIA HIPOFRACCIONADA ACELERADA EN CARCINOMA INFILTRANTE DE MAMA”

PROTOCOLO GICOR 2010-01

Ca mama infiltrante E. I y II
(CC + LA/BSGC)

RT ext 40 Gy/15 fx +/- boost
(fotones, e-, BQT LDR/HDR)

2.1 *Objetivo principal*

Evaluar la eficacia del tratamiento con radioterapia hipofracionada acelerada en pacientes con carcinoma infiltrante de mama en términos de supervivencia libre de recaída y/o progresión.

2.2 *Objetivos secundarios*

- Evaluar la supervivencia global. Detectar factores que influyan en la misma.
- Evaluar la supervivencia específica. Detectar factores que influyan en la misma.
- Evaluar el control local. Detectar factores que influyan en la misma.
- Evaluar el control locorregional. Detectar factores que influyan en la misma.
- Evaluar el control a distancia. Detectar factores que influyan en la misma.
- Evaluar el control de la enfermedad. Detectar factores que influyan en la misma.
- Evaluar la toxicidad aguda o tardía del tratamiento. Detectar factores que influyan en la misma.
- Evaluar la valoración estética de la mama.

3 **Tamaño de muestra.**

El periodo de reclutamiento se extenderá durante 2 años, entre Abril de 2010 a Mayo de 2012. Al tratarse tan sólo de una recogida prospectiva de datos, , ..., se ha realizado una estimación del tamaño muestral preciso. Con un tamaño calculado de 1068 pacientes, el intervalo de confianza de una proporción $p=q=0,5$ tendría una elevada precisión de $\pm 3\%$ para cubrir los objetivos descriptivos de este registro prospectivo. estimando alcanzar los objetivos primarios con una precisión suficiente para que, en el peor de los supuestos de $p=q=0,5$, el error máximo cometido sea de un 3%.