

Trabajo de fin de grado

Grado en medicina

**Efectos adversos en la radioterapia con
Cobalto-60 vs aceleradores lineales en el
cáncer de mama.**

Autores

Denis Enrique Fernández Díaz

Vanessa Fernández Dávila

Tutores

Dr. Fidel Rodríguez Hernández

Dr. Adolfo Vérguez Muñoz

Departamento de Oncología radioterápica, Hospital Universitario de Canarias.

La Laguna, Junio 2019

Índice

Resumen	2
Introducción	3
Objetivos	7
Material y métodos	7
Resultados	9
Discusión	11
Conclusiones	12
¿Qué hemos aprendido?	12
Bibliografía	13

Resumen

El tratamiento radioterápico en el Hospital Universitario de Canarias (H.U.C.) para el cáncer de mama se basa actualmente en el uso de Aceleradores Lineales de partículas. Este tipo de radioterapia sustituyó a la tecnología anterior con radioisótopo de Cobalto 60 (^{60}Co), cuya radiación es menos selectiva y energética. Por ello, la motivación de este TFG es realizar un estudio en el que se comparan ambos tipos de tratamiento y sus efectos adversos.

Para poder llevarlo a cabo, se consultaron las historias clínicas de 106 pacientes con cáncer de mama del H.U.C. sometidas al tratamiento radioterápico con dichas fuentes de radiación. En ellas solo se encontró un efecto adverso: dermatitis. Ésta mayormente se presentaba en grados I o II, llegando a grado III únicamente en el grupo tratado con ^{60}Co .

Palabras clave: Cobalto, Aceleradores Lineales, Dermatitis

Abstract

Currently, the radiotherapeutic management of Breast Cancer at the H.U.C. consists of linear particle accelerators. This kind of radiotherapy replaced the former one with Cobalt 60 (^{60}Co) radioisotope whose radiation is less energetic and selective. Therefore, we set out to do a study comparing both kinds of treatments and their adverse effects.

For this purpose, 106 medical records of H.U.C. breast cancer patients that underwent radiotherapeutic treatment with any of said radiation sources were consulted. Just one side effect was found: dermatitis. It mostly appeared as grade I or grade II reaching grade III only in the ^{60}Co group.

Keywords: Cobalt, Linear accelerators, Dermatitis

Introducción

El cáncer de mama es el cáncer diagnosticado con mayor frecuencia en las mujeres de todo el mundo. Solo en España en el año 2018, la incidencia de mujeres afectadas por cáncer de mama fue de 32.825 nuevos casos⁽¹⁾. Su supervivencia a los 5 años es elevada, mayor del 90%; gracias al diagnóstico precoz y al tratamiento multidisciplinar que reciben las pacientes actualmente. Dentro de este último, la radioterapia (RT) juega un papel protagonista, utilizándose desde estados iniciales hasta aquellos avanzados con metástasis a distancia.

El mecanismo principal de la RT consiste en las lesiones al material genético de las lesiones tumorales, sin embargo estos daños también pueden afectar a células sanas radiadas e incluso a no radiadas por los denominados efectos “bystander⁽²⁾”. Estos efectos pueden fomentar sintomatología sistémica o carcinogénesis de un segundo tumor, aunque aún no son del todo comprendidos y representan actualmente materia de estudio.

Por todo ello, consideramos de importancia conocer y estudiar en la práctica clínica los efectos secundarios del tratamiento en pacientes mujeres diagnosticadas de cáncer de mama. Con este objetivo, y para valorar si la fuente de radiación constituye un factor influyente en la toxicidad hemos tomado dos muestras de pacientes tratadas de cáncer de mama con RT, una administrada en aceleradores lineales, y otra con ⁶⁰Co, en el servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario de Canarias (HUC).

En las últimas décadas, la RT para el cáncer de mama ha experimentado grandes progresos basados en el desarrollo de la maquinaria, en el estudio del fraccionamiento de la radiación y su afectación celular, así como en el mejor entendimiento de las toxicidades agudas y tardías, logrando en conjunto una RT más segura y efectiva.

Hace más de 50 años⁽³⁾, la RT solo se utilizaba en aquellas pacientes con un alto riesgo de recurrencia tras mastectomía, siendo muchas veces los efectos perjudiciales superiores a los beneficiosos (debido mayormente a la baja selectividad de la RT). En aquel entonces, la duración del tratamiento radioterápico era más prolongada (6-7 semanas), la máquina de ⁶⁰Co era la única opción de megavoltaje disponible y el plan de tratamiento así como su forma de administración eran rudimentarios. Por otro lado, las terapias adyuvantes sistémicas aún estaban poco desarrolladas.

Hoy en día, la RT se administra en todas aquellas pacientes con un tratamiento conservador y en la mayoría de aquellas que requieren mastectomía, con la finalidad de obtener una reducción de la recurrencia loco-regional y mejorar el aspecto estético. El metanálisis realizado por Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)⁽⁴⁾ en 2011 mostró que la RT administrada a pacientes que recibieron cirugía conservadora previa, reduce las primeras recurrencias del tumor un 50%.

El uso de la tecnología actual se beneficia de un abordaje más selectivo sobre el tumor, permitiendo delimitar con mayor precisión las áreas de tejido sano y órganos de riesgo. Esto es posible, además de por los avances en el campo de la radioterapia y oncología, gracias al desarrollo en dos áreas importantes. Por un lado, la aparición de los aceleradores lineales y de las diferentes técnicas de administración de la radiación, como por ejemplo: la RT conformada en 3D, Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT), RT intraoperatoria, RT estereotáctica o la RT Guiada por imagen. Por otro lado, están los avances en la digitalización que facilitan la obtención de mejores imágenes para el diagnóstico del tumor y la planificación del tratamiento.

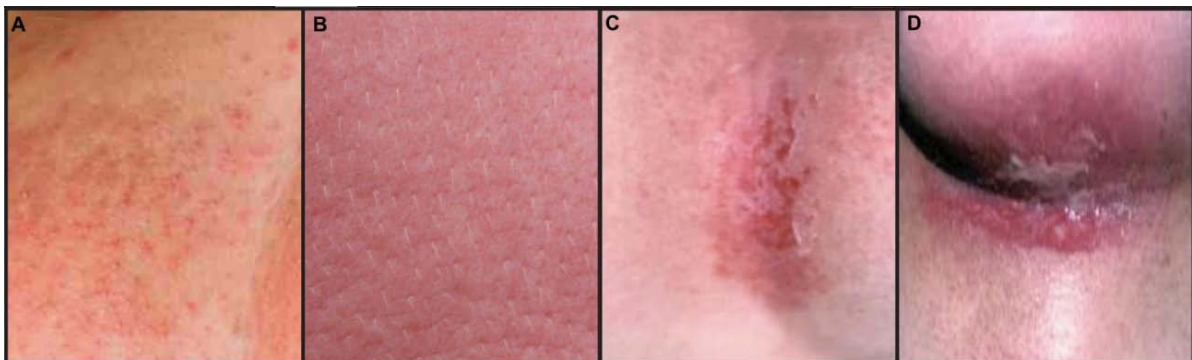
La toxicidad de la RT depende en gran parte del tamaño del tumor, el volumen de tejido sano irradiado, de la dosis y el fraccionamiento utilizados en la RT. El fraccionamiento para el cáncer de mama es, por lo general, de 2.66 Gy⁽³⁾ por día hasta llegar a los 40 Gy. Hickey BE *et al*⁽⁵⁾(2016), encontraron que el uso de más de 2 Gy por fracción no tiene efectos negativos significativos en la recurrencia local y está asociado con una disminución de la toxicidad aguda sin afectar a la toxicidad tardía. Además, algunas pacientes con alto riesgo de recidiva requieren sobreimpresión en el lecho tumoral. Kindts I. *et al*⁽⁶⁾ muestran que las tasas de control local parecen aumentar con la sobreimpresión del lecho tumoral en el cáncer de mama sin perjudicar la apariencia estética de la misma.

La RT en el cáncer de mama, aunque presenta efectos beneficiosos ya que tiene baja toxicidad y buena tolerancia, no está exenta de posibles efectos secundarios. La radiación ionizante causa daños en las células debido a la producción de radicales libres y a la activación factores inflamatorios (citoquinas, activación de la coagulación, factores de crecimiento, etc.). Estos efectos pueden manifestarse tanto de manera aguda como crónica.

El desarrollo de la radiodermatitis aguda es el efecto secundario más frecuente en todos los pacientes sometidos a un tratamiento radioterápico. Aparece en un periodo de tiempo que va desde los primeros días tras iniciar el tratamiento radioterápico a los 6 meses. Se clasifica en 4 grados: desde eritema con descamación seca hasta la ulceración. Existen diversos factores de riesgo que implican la aparición de grados severos de radiodermatitis, como pueden ser: las dosis elevadas, el fraccionamiento de la RT, el consumo de tabaco, factores genéticos o medicamentos radiosensibilizantes ⁽⁷⁾.

La dermatitis también puede aparecer en la zona tratada meses o incluso años más tarde por el fenómeno conocido como “radiation recall”⁽⁸⁾. Se ha descrito su aparición tras la administración de distintos fármacos como antibióticos, simvastatina o más frecuentemente, por la quimioterapia. Es un efecto aún en estudio con una incidencia incierta, entre el 5-11,5% según diferentes estudios ^(8, 9, 10).

A largo plazo, otros efectos secundarios frecuentes tras la RT en la piel son la hiper o hipopigmentación de la zona radiada, telangiectasias, mastalgia (puede ser aguda) y la fibrosis. Esta última puede acarrear numerosas complicaciones y disminución de la calidad de vida de la paciente debido a atrapamientos de estructuras nerviosas, músculos o tendones.



"Common skin reactions in patients receiving breast radiation therapy". Imagen disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5426474/>

La afectación del esófago se manifiesta dos semanas tras iniciar la RT como esofagitis. Hay pirosis, dolor retroesternal y, en casos crónicos, disfagia por disminución del peristaltismo. Sin embargo, se trata de un efecto poco frecuente.

La exposición del corazón a la radiación incrementa el riesgo de enfermedad isquémica en las arterias coronarias, aumentando este 5 años después de la administración de la RT hasta la tercera década posterior. Dicha toxicidad parece estar relacionada con la dosis⁽¹¹⁾. Además, Taylor C et al.⁽¹²⁾, asocia el consumo de tabaco con un aumento de efectos tóxicos en el corazón y los pulmones en aquellas pacientes sometidas a RT. También pueden aparecer: enfermedad valvular, arritmias, alteración de la conducción y pericarditis (aunque suele cursar de forma asintomática). A pesar de esto, el riesgo de toxicidad cardíaca en la práctica clínica actual es bajo comparado con los beneficios de la RT, pues se pretende administrar la mínima radiación posible en los tejidos sanos circundantes utilizando para ello técnicas como la “Deep inspiration breath hold”^(13, 14), entre otras.

Las neumonitis agudas tienen una incidencia del 13%⁽¹⁵⁾. Se desarrollan en la 12ª semana tras el inicio de la RT. La clínica suele ser: disnea, tos y dolor de características pleuríticas. En las imágenes radiológicas se aprecia un aumento de la densidad perihiliar en Radiografía y patrón de vidrio deslustrado en TC. A largo plazo, la RT puede causar fibrosis pulmonar y alteración de la función respiratoria. Una dosis total en el pulmón de más de 10 Gy parecen aumentar el riesgo de toxicidad pulmonar.⁽¹⁵⁾

El linfedema suele ser una complicación frecuente en las pacientes tratadas quirúrgicamente, en concreto si se han extirpado ganglios linfáticos. Tiene una incidencia del 13.5% el 2º año y del 41% a los 10 años. La administración conjunta con RT parece ser una variable predisponente a la formación de linfedema.⁽¹⁶⁾

Otros efectos adversos de la RT del cáncer de mama son los seromas, fracturas óseas en el tórax, la astenia, segundas neoplasias (las más frecuentes son en la mama y pulmón) y el angiosarcoma radioinducido. Esta última es una complicación muy rara con una incidencia <0.2%, se desarrolla en mujeres mayores, tiene una alta recurrencia y una baja tasa de supervivencia tras el diagnóstico.

Objetivos

El presente TFG tiene como objetivo valorar los efectos secundarios agudos y crónicos que se presentan tras el empleo de radioterapia con aceleradores lineales frente a los que aparecen tras el tratamiento con máquinas de ^{60}Co en el cáncer de mama.

Material y métodos

Los datos se obtuvieron a partir de las historias clínicas de pacientes del Hospital Universitario de Canarias diagnosticadas de cáncer de mama y tratadas con Radioterapia. Entre estas, se recopilaron 58 tratadas con Aceleradores lineales y 53 tratadas con ^{60}Co . Para obtener las historias de acelerador lineal, bajo autorización del servicio, se hizo uso del SAP (el software de gestión integral hospitalario empleado en dicho hospital que permite acceder a las historias clínicas de las pacientes). Para el otro conjunto de datos, se solicitaron en el archivo del Hospital las historias clínicas referentes a tratamiento de RT con ^{60}Co .

De las historias se consultaron los episodios pertenecientes a Ginecología, Oncología médica y Radioterapia para extraer la información respectiva al cáncer de mama de las pacientes y al tratamiento radioterápico, incluyendo fuente de radiación, metodología, dosis y fraccionamiento, así como el seguimiento clínico y la aparición de síntomas. La información fue recogida en tablas simplificadas.

Los criterios de inclusión fueron: paciente mujer tratada de cáncer de mama con radioterapia administrada con aceleradores lineales o ^{60}Co . Los criterios de exclusión han sido: historia clínica incompleta, exitus o interrupción del tratamiento. Por medio de estos criterios, partiendo de la muestra inicial de 111 pacientes, en la muestra final se incluyeron 106.

Debido a no encontrar en casi ninguna de las historias consultadas un seguimiento clínico a largo plazo, no se han podido valorar los efectos secundarios crónicos, presentándose solo los resultados de los efectos secundarios agudos.

La búsqueda bibliográfica se realizó utilizando las bases de datos PubMed, Science Direct, European society of Radiotherapy and Oncology y Cochrane. Para la misma se introdujeron las siguientes palabras clave: cobalt-60, linear accelerator, toxicity, side effects, breast cancer, bystander effect, deep inspiration breath hold, recall effect, dermatitis.

Análisis estadístico: los datos obtenidos se expresaron como porcentajes. La significación estadística entre los grupos de tratamiento se valoró mediante la prueba de chi-cuadrado. Los datos se analizaron con el programa Microsoft Office Excel 2007 y el SPSS (Statistical Package for the Social Sciences).

Resultados

De entre todos los efectos secundarios posibles que se esperaban encontrar, sólo uno fue el que llegaron a presentar las pacientes consultadas: la dermatitis por radiación. Aparece en grado variable según la fuente de administración.

La distribución obtenida fue:

- En el grupo tratado con aceleradores lineales:
 - sin dermatitis: (27,6%), 16 pacientes
 - con dermatitis grado I: (39,7%), 19 pacientes
 - con dermatitis grado II: (32,8%), 23 pacientes
- En el grupo tratado con máquina de cobalto:
 - sin dermatitis: (39,6%), 19 pacientes
 - con dermatitis grado I: (14,6%), 7 pacientes
 - con dermatitis grado II: (25%), 12 pacientes
 - con dermatitis grado III: (21%), 10 pacientes

En el Gráfico 1 se visualizan estos resultados:

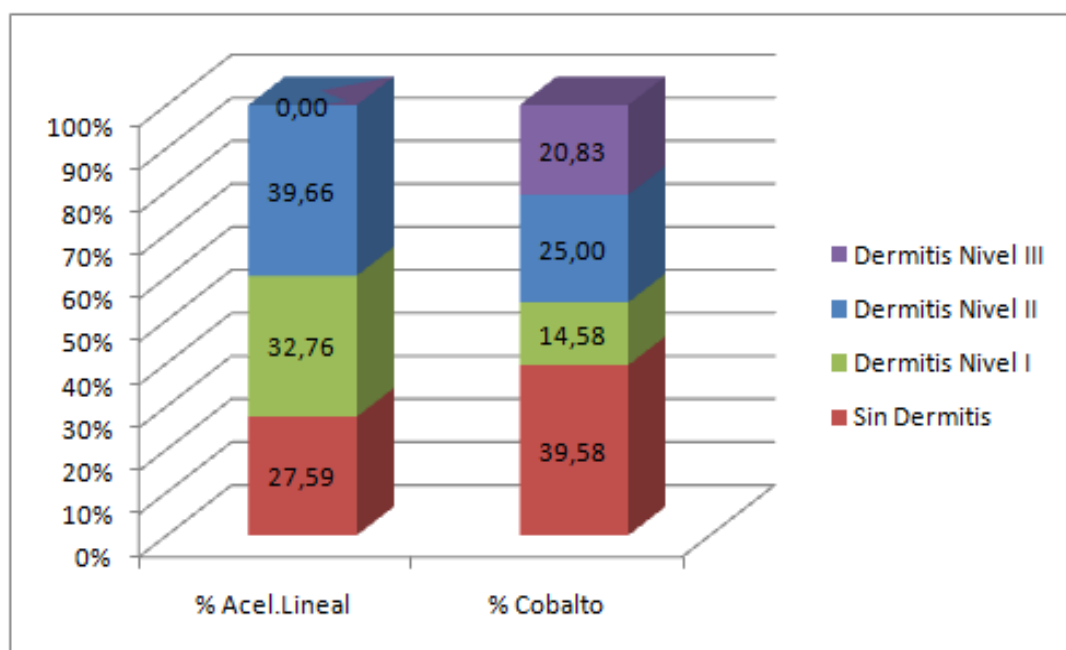


Gráfico 1: Grado de dermatitis

Tipo Tratamiento	Acelerador	Recuento	Efecto Secundario				Total
			0	1	2	3	
		% dentro de Efecto Secundario	45,7%	73,1%	65,7%	0,0%	54,7%
	Cobalto	Recuento	19	7	12	10	48
		% dentro de Efecto Secundario	54,3%	26,9%	34,3%	100,0%	45,3%
Total		Recuento	35	26	35	10	106
		% dentro de Efecto Secundario	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 1 Datos cruzados: Tipo de Tratamiento v.s. Efecto Secundario

Efecto Secundario	0	Recuento	Tipo Tratamiento		Total
			Acelerador	Cobalto	
		% dentro de Tipo Tratamiento	27,6%	39,6%	33,0%
	1	Recuento	19	7	26
		% dentro de Tipo Tratamiento	32,8%	14,6%	24,5%
	2	Recuento	23	12	35
		% dentro de Tipo Tratamiento	39,7%	25,0%	33,0%
	3	Recuento	0	10	10
		% dentro de Tipo Tratamiento	0,0%	20,8%	9,4%
Total		Recuento	58	48	106
		% dentro de Tipo Tratamiento	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 2 Datos Cruzados: Efecto Secundario v.s. Tipo de Tratamiento

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	18,474 ^a	3	,000
Razón de verosimilitud	22,446	3	,000
Asociación lineal por lineal	,585	1	,444
N de casos válidos	106		

a. 1 casillas (12,5%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 4,53.

Tabla 3 Pruebas de chi-cuadrado

El valor estadístico chi-cuadrado fue de 18,474 (p-valor < 0,001) con un nivel de significancia del 0.05. Se encuentra relación entre el grado de dermatitis y el tipo de tratamiento recibido.

Discusión

En cuanto a los efectos crónicos, debido a las fechas en que fueron escritas las historias clínicas consultadas y a la dificultad del seguimiento a largo plazo, no pudieron obtenerse las variables deseadas. Por el mismo motivo, eventos de aparición tardía como la dermatitis aguda por “radiation recall” o la fibrosis, tampoco pudieron ser evaluados.

Nos hemos restringido a los efectos agudos y más concretamente a la dermatitis, ya que es el único hallazgo reflejado en las historias clínicas. Este hecho coincide con la bibliografía, donde se observa que la mayoría de pacientes sometidos a tratamiento radioterápico debutan con dermatitis aguda.⁽¹⁷⁾

Nuestros resultados muestran que el tratamiento con cobalto produce dermatitis de grado más severo (20.8% en el grado III) que con los aceleradores lineales. A pesar de esto, destacamos que hasta un 39,6% de pacientes con el tratamiento de cobalto no tienen dermatitis. Así mismo, sorprende que el número de pacientes con dermatitis grado I y grado II en el grupo de ^{60}Co (15% y 25% respectivamente) es menor que el observado en el de aceleradores lineales (33% y 40%).

La aparición de dermatitis grado III únicamente en el grupo de cobalto podría estar causado por el menor build-up¹ del ^{60}Co . Sin embargo, hay otros muchos factores que podrían influir en los mejores resultados de los aceleradores lineales. Entre estos destacamos: los protocolos de diagnóstico y tratamiento mejor estructurados de la actualidad y el uso de técnicas nuevas, como la IMRT.⁽¹⁸⁾

Hay que señalar además que la incidencia y la gravedad de la dermatitis también dependen de otros factores que no se han valorado en este estudio, como son: la edad, el consumo de tabaco o alcohol, estado nutricional, el volumen mamario, el criterio subjetivo del clínico y la concomitancia del tratamiento quimioterápico.⁽⁷⁾

Por esto mismo, en la actualidad se investigan nuevas formas de prevención para la aparición de la dermatitis radioinducida, no solo en la forma de administración de la RT sino también con

¹ Build-up: Proporción del total de fotones que alcanzan el punto diana sin dispersarse.

el uso de medidas preventivas higiénicas⁽¹⁹⁾ o cremas antiinflamatorias^(20, 21) (corticoides o sulfacrimida).

A pesar de la mayor precisión del tratamiento con aceleradores lineales, no puede concluirse que por ello todos los efectos sean beneficiosos. Por otro lado, no hemos encontrado estudios que comparen de forma directa efectos adversos entre ⁶⁰Co y aceleradores lineales. Sin embargo, sí están accesibles estudios que comparan seguridad, costes y volumen de pacientes en ambas máquinas, aunque no se puede concluir una clara ventaja de un método frente al otro^(22, 23).

A fin de extraer conclusiones más representativas sobre la población a estudio, sería recomendable continuar los estudios con muestras más amplias.

Conclusiones

1. La dermatitis es el efecto adverso agudo más frecuente de la radioterapia externa.
2. Aunque en nuestra muestra la radioterapia con cobalto presente menor incidencia de radiodermatitis que la generada con aceleradores lineales, alcanza grados más severos.
3. La radioterapia externa es una opción de tratamiento segura con muy pocos efectos secundarios agudos.

¿Qué hemos aprendido?

1. Comprensión del método científico y planificación de una investigación básica.
2. Aprender a trabajar en equipo.
3. Discriminar entre la bibliografía relevante y la no relevante para el estudio.
4. Conocimiento de las bases y efectos secundarios de la radioterapia en el cáncer de mama.
5. Manejo de herramientas de gestión hospitalaria (SAP).

Bibliografía

1. Cancer today [Internet]. Gco.iarc.fr. 2018 . Available from: <https://bit.ly/2PhsbIw>
2. Yahyapour R, Salajegheh A, Safari A, Amini P, Rezaeyan A, Amraee A, et al. Radiation-induced Non-targeted Effect and Carcinogenesis; Implications in Clinical Radiotherapy. *J Biomed Phys Eng*. 2018;
3. Harris JR. Fifty Years of Progress in Radiation Therapy for Breast Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ B*. 2014;
4. Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, et al. 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 randomised trials. *Lancet*. 2011;
5. Hickey BE, James ML, Lehman M, Hider PN, Jeffery M, Francis DP, et al. Hypofractionated radiation therapy for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;
6. Kindts I, Laenen A, Depuydt T, Weltens C. Tumour bed boost radiotherapy for women after breast conserving surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;
7. Kole AJ, Kole L, Moran MS. Acute radiation dermatitis in breast cancer patients: Challenges and solutions. *Breast Cancer: Targets and Therapy*. 2017.
8. Burris HA, Hurtig J. Radiation Recall with Anticancer Agents. *Oncologist*. 2010;
9. Kodym E, Kalinska R, Ehringfeld C, Sterbik-Lamina A, Kodym R, Hohenberg G. Frequency of radiation recall dermatitis in adult cancer patients. *Onkologie*. 2005;
10. Haffty BG, Vicini FA, Beitsch P, Quiet C, Keleher A, Garcia D, et al. Timing of Chemotherapy After MammoSite Radiation Therapy System Breast Brachytherapy: Analysis of the American Society of Breast Surgeons MammoSite Breast Brachytherapy Registry Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;
11. Sarah C. Darby, Marianne Ewertz, Paul McGale, Anna M. Bennet, Ulla Blom-Goldman, Dorthe Brønnum, Candace Correa, David Cutter, Giovanna Gagliardi, Bruna Gigante, Maj-Britt Jensen, Andrew Nisbet. Risk of Ischemic Heart Disease in Women after Radiotherapy for Breast Cancer. *N Engl J Med* March 14, 2013

12. Taylor C, Duane FK, Dodwell D, Gray R, Wang Z, Wang Y, et al. Estimating the Risks of Breast cancer radiotherapy: Evidence from modern radiation doses to the lungs and Heart and From previous randomized trials. *J Clin Oncol*. 2017;
13. Russo S, Esposito M, Hernandez V, Saez J, Rossi F, Paoletti L, et al. Does deep inspiration breath hold reduce plan complexity? Multicentric experience of left breast cancer radiotherapy with volumetric modulated arc therapy. *Phys Medica*. 2019;
14. Fessart, Crop F, Tresch E, Mirabel X, Lartigau, Pasquier D. Left-sided breast cancer locoregional radiation therapy with rotational intensity-modulated irradiation and deep inspiration breath hold: Dosimetric comparison. *Cancer/Radiotherapie*. 2019;
15. D. V, C. A, D. N, K. F, M. P, I. K, et al. Occurrence of pneumonitis following radiotherapy of breast cancer - A prospective study. *Strahlentherapie und Onkol*. 2018;
16. Ribeiro Pereira ACP, Koifman RJ, Bergmann A. Incidence and risk factors of lymphedema after breast cancer treatment: 10 years of follow-up. *Breast*. 2017;
17. Ryan JL. Ionizing radiation: The good, the bad, and the ugly. *Journal of Investigative Dermatology*. 2012.
18. Donovan E, Bleakley N, Denholm E, Evans P, Gothard L, Hanson J, et al. Randomised trial of standard 2D radiotherapy (RT) versus intensity modulated radiotherapy (IMRT) in patients prescribed breast radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2007;
19. Capllonch V. Cuidados de enfermería en pacientes con cáncer de mama sometidas a radioterapia. *Inquietudes*. 2015;
20. Chen MF, Chen WC, Lai CH, Hung CH, Liu KC, Cheng YH. Predictive factors of radiation-induced skin toxicity in breast cancer patients. *BMC Cancer*. 2010;
21. Kouloulis V, Asimakopoulos C, Tolia M, Filippou G, Platoni K, Dilvoi M, et al. Sucralfate gel as a radioprotector against radiation induced dermatitis in a hypofractionated schedule: A non-randomized study. *Hippokratia*. 2013;
22. Munshi A, Dutta D, Budrukkar A, Jalali R, Sarin R, Gupta S, et al. Impact of adjuvant radiation therapy photon energy on quality of life after breast conservation therapy: Linear accelerator versus the cobalt machine. *J Cancer Res Ther*. 2012;
23. Ravichandran R. Has the time come for doing away with Cobalt-60 teletherapy for cancer treatments. *J Med Phys*. 2009;