BUAP

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
Facultad de Medicina

Hospital General Dr. Eduardo Vázquez N.

“Hallazgos Tomográficos de Enfermedad Pulmonar Inducida por Radioterapia en Pacientes Tratadas por Cáncer de Mama en el Hospital General Eduardo Vázquez N.”

Tesis para obtener el Diploma de **Especialidad en Imagenología Diagnóstica y Terapéutica**

Presenta
Dra. Adriana Denise Juárez Carmona

Asesor experto
Dra. Martha Eugenia Carazo Contreras
Médico adscrito del servicio de Radiología

Asesor metodológico
Dra. Sandra Maldonado Castañeda

H. Puebla de Zaragoza, Puebla, Enero de 2024

“HALLAZGOS TOMOGRÁFICOS DE ENFERMEDAD PULMONAR INDUCIDA POR RADIOTERAPIA EN PACIENTES TRATADAS POR CÁNCER DE MAMA EN HOSPITAL GENERAL EDUARDO VÁZQUEZ N.”

PRESENTADO POR:

DRA. ADRIANA DENISE JUAREZ CARMONA

ASESOR EXPERO:

DRA. MARTHA EUGENIA CARAZO CONTRERAS

ASESOR METODOLOGICO:

DRA. SANDRA MALDONADO CASTAÑEDA

PUEBLA, MEXICO MARZO 2020 - FEBRERO 2024

Secretaría de Salud
Gobierno de Puebla

HOSPITAL GENERAL "DR. EDUARDO VAZQUEZ N.
Departamento de Enseñanza e Investigación

PUEBLA

FORMATO DE AUTORIZACIÓN DE TÉSIS

INSTRUCTIVO: Este formato será elaborado en original y copia, permaneciendo el original en la Jefatura de Enseñanza y la copia en poder del autor. De faltar algunas firmas no podrá imprimirse la investigación.

Por medio de la presente me dirijo al Comité de Investigación del Hospital General Dr. Eduardo Vázquez N., para informar que autorizo la impresión de Tesis del Protocolo denominado: Hallazgos Tomográficos de Enfermedad Pulmonar Inducida por Radioterapia en Pacientes Tratadas por Cáncer de Mama en el Hospital General Eduardo Vazquez N.

Con número de registro: 1/CEI/AUT/2024

Del Dr. Juárez Carmona Adriana Denise.

Para la obtención del título de la Especialidad de Imagenología Diagnóstica y Terapeutica

Fecha: 05 de enero de 2024

Director de Tesis

Martha Eugenia Carazo Contreras
Nombre

Firma

Asesor Metodologico

Sandra Maldonado Castañeda
Nombre

Firma

Se autoriza impresión de Tésis

HOSPITAL GENERAL DR. EDUARDO VÁZQUEZ N. ENSEÑANZA SSEP

DR. JUAN ALBERTO CARRASCO VILLANUEVA
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

FECHA: 15 de enero de 2024

Antiguo Camino a Guadalupe Hidalgo No. 11350 Col. Agua Santa
Tel. 2226231000 ext. 245, 247
Correo electrónico: residenciashgs@gmail.com

PUEBLA
Un gobierno presente

AGRADECIMIENTOS

Agradezco infinitamente a Dios, por brindarme la fuerza y las herramientas para poder construir mi camino.

Agradezco con amor a mi familia y seres queridos que sin su apoyo y su respaldo nada sería posible.

Un agradecimiento especial a R.P. y a mis tutores por todo el aprendizaje vivido.

ÍNDICE

ABREVIATURAS, SIGLAS Y ACRÓNIMOS **7**
LISTA DE TABLAS **8**
RESUMEN **9**
MARCO TEÓRICO **11**
ANTECEDENTES GENERALES 11
ANTECEDENTES ESPECÍFICOS 22
JUSTIFICACIÓN **37**
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA **38**
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN **38**
HIPÓTESIS **38**
OBJETIVOS **39**
OBJETIVO GENERAL 39
OBJETIVOS ESPECÍFICOS 39
MATERIAL Y MÉTODOLOGIA **40**
TIPO DE ESTUDIO 40
UNIVERSO DE ESTUDIO 40
PERIODO DEL ESTUDIO 40
TAMAÑO DE LA MUESTRA 40
MUESTREO 40
CRITERIOS DE SELECCIÓN 41
Criterios de inclusión 41
Criterios de no inclusión 41
Criterios de eliminación 41
DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO **42**
DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES DE ESTUDIO **43**
PROCEDIMIENTO **47**
ANÁLISIS ESTADÍSTICO **50**
DISCUSIÓN **60**
CONCLUSIÓN **65**
CONSIDERACIONES ÉTICAS **67**

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD 69
Recursos materiales 69
Recursos humanos 69
Recursos financieros 69
Factibilidad 69
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES 70
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 71
ANEXOS 77
ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS 77
IDENTIFICACIÓN DEL PROYECTO 79

ABREVIATURAS, SIGLAS Y ACRÓNIMOS

%: porcentaje.
3D-CRT: Radioterapia tridimensional conforma.
3D: Tridimensional
ADN: Ácido Desoxirribonucleico.
AJCC: American Joint Committee on Cancer
ARN: Ácido ribonucleico
bFGF: Factor de crecimiento fibroblástico básico
CDIS: Carcinoma Ductal In Situ
EPI: Enfermedad pulmonar intersticial
EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ER+: Receptor de estrógenos positivo
FEV1: Volumen espiratorio forzado en 1 segundo
Gy: Gray (unidad SI de dosis absorbida y se define como la absorción de un joule de energía, en forma de radiación ionizante, por kilogramo de materia)
HER2: Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano
ICAM-1: Moléculas de adhesión intercelular-1
IL-: Interleucina
IMRT: radioterapia de intensidad modulada
mm: Milímetros.
PDGF-β: Factor de crecimiento derivado de plaquetas beta
PDGF: Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas
PECAM-1: Moléculas de adhesión de células endoteliales plaquetarias-1
PET/TC**:** tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada
PR+: Receptor de progesterona positivo
PTV: volumen objetivo de planificación
RNS: especies reactivas de nitrógeno
ROS: Especies Reactivas de Oxígeno
SBRT: radioterapia corporal estereotáctica
TC: Tomografía computada
TCAR: Tomografía computarizada de alta resolución
TGF- α: factor de crecimiento transformante alfa
TGF-β: factor de crecimiento transformante beta
TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa
TNM: Tumor, Ganglios linfáticos, Metástasis
V20: Volumen de pulmón que recibe una dosis igual o superior a 20 Gy

LISTA DE TABLAS

Tabla 1-A Estadificación TNM (T) **…..... 12**
Tabla 1-B Estadificación TNM (N) **.....…..... 12**
Tabla 1-C Estadificación TNM (M) **.....…..... 13**
Tabla 2 Estadios clínicos **.....…..... 13**
Tabla 3 Tiempo ideal para adyuvancia con radioterapia **..... 20**
Tabla 4 Complicaciones posteriores a la radioterapia **..... 26**
Tabla 5 Factores de riesgo predisponentes a lesión pulmonar inducida por radiación**.....….....…..... 33**
Tabla 6 Genes asociados con toxicidad por radiación pulmonar**.. 34**
Tabla 7 Definición de variables **.....…..... 43**
Tabla 8 Cantidad de pacientes por esquema de radioterapia **..... 51**
Tabla 9 Cantidad de pacientes con complicaciones por radioterapia **…..…..... 52**
Tabla 10 Patrones radiológicos acorde al tiempo de evolución y delimitación de los hallazgos tomográficos **..... 55**
Tabla 11 Cronograma de actividades **.....…..... 70**

RESUMEN

Introducción: Si bien el advenimiento de la radioterapia ha permitido avances terapéuticos importantes en el manejo de cáncer de mama, se trata de una terapia no libre de efectos adversos. No obstante, pocos estudios reportan los eventos adversos asociados a la radioterapia en pacientes femeninos con cáncer de mama.

Objetivo: Determinar la cantidad de pacientes con hallazgos tomográficos de enfermedad pulmonar inducida por radioterapia en pacientes tratadas por cáncer de mama atendidas en el Hospital General Eduardo Vázquez N.

Metodología: Se realizará un estudio observacional, transversal, descriptivo, retrospectivo y unicéntrico, a partir de expedientes de pacientes femeninos con cáncer de mama que fueron sometidos a radioterapia en el Hospital General Eduardo Vázquez N. en el periodo enero de 2021 a mayo del 2023.

Una vez autorizado el protocolo se identificarán los registros de las pacientes que cumplan criterios de selección y de los expedientes se obtendrá la siguiente información de interés: Edad, estadio clínico, número de sesiones de radioterapia, dosis total de radioterapia, cantidad de fraccionamientos, fecha de finalización de radioterapia, fecha de adquisición de estudio tomográfico posterior a la radioterapia, e identificación de hallazgos tomográficos de enfermedad pulmonar inducida por radioterapia.

Con esta información, los datos serán capturados en Excel para realizar un análisis estadístico descriptivo, con frecuencias y porcentajes para variables cualitativas.

Resultados: Entre los resultados obtenidos, se puede observar que el 68% de las pacientes evaluadas no presentan alteraciones pulmonares debidas a la radioterapia utilizada para el tratamiento de cáncer de mama. Del 32% que si

presentaron alteraciones, la mayoría muestran un patrón fibrótico con atelectasias y bandas fibrosas.

Conclusiones: Los principales factores de riesgo relacionados a la enfermedad pulmonar debida a la radioterapia son la edad, a mayor edad, mayor riesgo; la dosis de radioterapia, a dosis mayores, mayor probabilidad de lesiones pulmonares y el estadio del cáncer de mama, en donde un estadio más avanzado implica un esquema de radioterapia con una mayor extensión de irradiación hacia cadenas ganglionares y consecuentemente a una mayor cantidad de volumen de parénquima pulmonar subyacente; relacionándose así con un mayor riesgo de desarrollo de enfermedad pulmonar inducida por radioterapia.

Palabras clave: enfermedad pulmonar, radioterapia, complicaciones, cáncer de mama.

MARCO TEÓRICO

ANTECEDENTES GENERALES

El cáncer de mama es la proliferación anómala y desorganizada de células de tejido mamario que conlleva al crecimiento descontrolado de un tumor, el cual tiene la capacidad de extenderse o invadir a otros órganos. (1)

Epidemiología de cáncer de mama

El cáncer de mama es la neoplasia más diagnosticada en mujeres en todo el mundo, representando aproximadamente el 25% de todos los nuevos casos de cáncer en mujeres. En 2020 hubo aproximadamente 2,3 millones de nuevos casos de cáncer de mama diagnosticados en todo el mundo, se pronostica que para 2040 se incrementará a más de 3 millones de nuevos casos y un millón de muertes cada año (2).

El 95% de los casos nuevos ocurren en mujeres de 40 años o más. La mediana de edad de las mujeres al momento del diagnóstico es de 61 años. (3).

En las mexicanas, el cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente, responsable del 17% de la mortalidad asociada a neoplasias. El carcinoma ductal invasivo y molecular subtipo luminal son los cánceres de mama más comunes en México. (4, 5).

Estadificación TNM del cáncer de mama

En la octava edición del Manual de estadificación del cáncer de mama del AJCC del 2018, se integra el estadio anatómico, con el grado del tumor. El TNM agrupa a las pacientes en 4 etapas según el tamaño del tumor primario (T), invasión a ganglios linfáticos (N) y si existe metástasis a distancia (M). (6):

Tabla 1-A. Estadificación TNM (T)

<table>
<tr><td rowspan="11">Tumor primario (T)</td><td colspan="2">TX: el tumor primario no se puede evaluar</td></tr>
<tr><td colspan="2">T0: sin evidencia de tumor primario</td></tr>
<tr><td colspan="2">Tis: carcinoma ductal in situ (DCIS)</td></tr>
<tr><td colspan="2">Tis: enfermedad de Paget del pezón</td></tr>
<tr><td rowspan="4">T1: menor o igual a 20 mm</td><td>T1mi: menor o igual a 1 mm</td></tr>
<tr><td>T1a: mayor a 1 mm y menor o igual a 5 mm</td></tr>
<tr><td>T1b: mayor a 5 mm y menor o igual a 10 mm</td></tr>
<tr><td>T1c: mayor a 10 mm y menor o igual a 20 mm</td></tr>
<tr><td colspan="2">T2: mayor a 20 mm y menor o igual a 50 mm</td></tr>
<tr><td colspan="2">T3: mayor a 50 mm en su mayor dimensión</td></tr>
<tr><td rowspan="4">T4: cualquier tamaño con extensión a pared torácica y/o piel</td><td>T4a: extensión a pared torácica</td></tr>
<tr><td>T4b: edema cutáneo, nódulos satélite ipsilaterales y/o ulceración.</td></tr>
<tr><td>T4c: tanto T4a como T4b</td></tr>
<tr><td>T4d: carcinoma inflamatorio</td></tr>
</table>

Kalli S, Semine A, Cohen S, Naber SP, Makim SS, Bahl M. American joint committee on cancer's staging system for breast cancer, eighth edition: What the radiologist needs to know. Radiographics [Internet]. 2018 [citado el 4 de enero de 2024];38(7):1921–33. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30265613/

Tabla 1-B. Estadificación TNM (N)

<table>
<tr><td rowspan="4">Ganglio linfático regional

(N)

Clínico (cN)</td><td colspan="2">cNX: los ganglios regionales no se pueden evaluar</td></tr>
<tr><td colspan="2">cN0: sin evidencia de metástasis ganglionar (por imagen o clínica)</td></tr>
<tr><td>cN1: ganglios axilares móviles ipsilaterales nivel I/II</td><td>cN1mi: micrometástasis (mayor de 0,2 mm, pero menor o igual a 2,0 mm)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">cN2: ganglios axilares ipsilaterales fijos nivel I/II o de mamaria interna ipsilateral.</td><td>cN2a: ganglios axilares ipsilaterales fijos/enmarañados nivel I/II</td></tr>
<tr><td>cN2b: ganglios mamarios internos ipsilaterales</td></tr>
</table>

	cN3: ganglios infra-claviculares ipsilaterales (axilares nivel III) o ganglios mamarios internos ipsilaterales y axilares nivel I/II o ganglios ipsilaterales supraclaviculares.	**cN3a**: ganglios axilares nivel III
		cN3b: ganglios mamarios internos ipsilaterales y axilares nivel I/II
		cN3c: ganglios supraclaviculares ipsilaterales

Kalli S, Semine A, Cohen S, Naber SP, Makim SS, Bahl M. American joint committee on cancer's staging system for breast cancer, eighth edition: What the radiologist needs to know. Radiographics [Internet]. 2018 [citado el 4 de enero de 2024];38(7):1921–33. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30265613/

Tabla 1-C. Estadificación TNM (M)

Metástasis a distancia (M)	**M0**: sin metástasis clínica o radiográfica a distancia	cM0(i+): depósitos tumorales menores a 0,2 mm o microscópicos
	cM1: metástasis a distancia por detección clínica o radiográfica	
	pM1: metástasis histológica en órganos distantes o depósitos mayor a 0,2 mm en ganglios linfáticos no regionales	

Kalli S, Semine A, Cohen S, Naber SP, Makim SS, Bahl M. American joint committee on cancer's staging system for breast cancer, eighth edition: What the radiologist needs to know. Radiographics [Internet]. 2018 [citado el 4 de enero de 2024];38(7):1921–33. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30265613/

Estadio clínico

Los estadios anatómicos se ocupan si no se encuentran disponibles pruebas de biomarcadores:

Tabla 2. Estadios clínicos

Etapa 0: Tis, N0, M0	Etapa IIA: [T0, T1], N1, M0 / T2, N0, M0	Estadio IIIB: T4, [N0, N1, N2], M0
Estadio IA: T1, N0, M0	Estadio IIB: T2, N1, M0 / T3, N0, M0	Estadio IIIC: [Cualquier T], N3, M0
Estadio IB: [T0, T1], N1mi, M0	Estadio IIIA: [T0, T1, T2], N2, M0 / T3, [N1, N2], M0	Etapa IV: [Cualquier T], [Cualquier N], M1

Kalli S, Semine A, Cohen S, Naber SP, Makim SS, Bahl M. American joint committee on cancer's staging system for breast cancer, eighth edition: What the radiologist needs to know. Radiographics [Internet]. 2018 [citado el 4 de enero de 2024];38(7):1921–33. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30265613/

Técnicas de administración de radioterapia en el cáncer de mama

En función de la fuente de radiación, se consideran tres categorías (7):

Radioterapia sistémica: Requiere del uso de material radiactivo no sellado que es de administración oral o intravenosa. Suele ser utilizado para el tratamiento del dolor cuando existe actividad metastásica a tejidos óseos. (8).

Radioterapia interna o braquiterapia: Requiere del uso de material radiactivo sellado que se implanta directamente en el tumor o en los tejidos adyacentes. Estos implantes intratumorales pueden ser permanentes o temporales, y se administran en diferentes medios; pueden ser cápsulas o catéteres. (7).

Radioterapia externa: La radiación es generada a distancia por un dispositivo externo, denominado acelerador lineal. Para su funcionamiento, utiliza rayos X o rayos gamma o haces de partículas como fotones. Se administra secuencialmente, en dosis fraccionadas, durante varias semanas. (7).

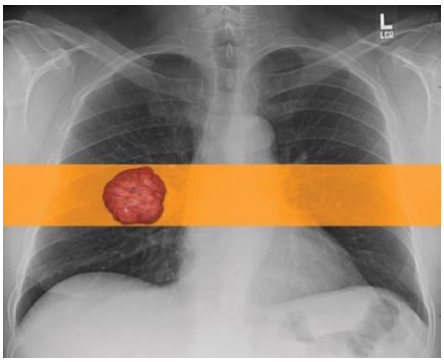


Figura 1: La radioterapia convencional implica la administración de una dosis alta de radiación a los órganos cercanos y distales al objetivo. Por este medio se respeta menos la irradiación a tejidos normales circundantes.

Benveniste MF, Gomez D, Carter BW, Betancourt Cuellar SL, Shroff GS, Benveniste APA, et al. Recognizing radiation therapy–related complications in the chest. Radiographics [Internet]. 2019;39(2):344–66. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1148/rg.2019180061

Se han desarrollado varios sistemas de administración de radioterapia externa, como son la radioterapia tridimensional conformada (3D-CRT), la radioterapia de intensidad modulada (IMRT), la radioterapia corporal estereotáctica (SBRT) y la terapia de haz de protones. (9)

Radioterapia tridimensional conformada (3D-CRT): se trata de un método de radiación adyuvante que proporciona una amplia homogeneidad de dosis de irradiación. En esta técnica, se generan simulaciones volumétricas por TC, a partir de las cuales, por medio de un software se delimita el tumor o el lecho tumoral. En este proceso la radiación se aplica con precisión, permitiendo el uso de dosis elevadas. (10).

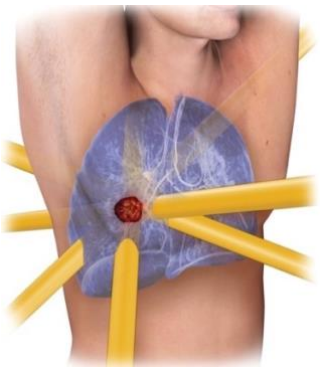


Figura 2: Se esquematiza el mecanismo de la radioterapia 3D-CRT, que implica la utilización de varios haces que inciden tangencialmente para irradiar el PTV. El uso de varios haces incidentes permite disminuir la cantidad de radiación administrada al tejido normal, mientras que la dosis de radiación más alta se concentra en la zona de interés y se moldea al tumor mismo.

Benveniste MF, Gomez D, Carter BW, Betancourt Cuellar SL, Shroff GS, Benveniste APA, et al. Recognizing radiation therapy–related complications in the chest. Radiographics [Internet]. 2019;39(2):344–66. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1148/rg.2019180061

La radioterapia 3D-CRT utiliza colimadores de hojas múltiples de tungsteno (por lo regular de 40 a 80 hojas), las cuales pueden angularse de forma independiente en la trayectoria del haz para crear formas casi ilimitadas. Posterior al proceso de planeación y delimitación de la zona irradia, todos estos haces "conformados" se enviarían desde diferentes ángulos para irradiar el volumen blanco. (11)

En esta técnica, además de delimitar el volumen objetivo de planificación (PTV), también nos permite delimitar los órganos de riesgo para protegerlos y reducir los efectos secundarios del tratamiento. El software de planificación de radioterapia

permite diseñar disposiciones complicadas de los haces y también permite evaluar histogramas de dosis-volumen para el lecho irradiado y los órganos en riesgo adyacentes. Cabe recalcar, que las dosis a órganos de riesgo, como son los pulmones presentan una alta variabilidad individual debido a las variaciones anatómicas de cada paciente. (11)

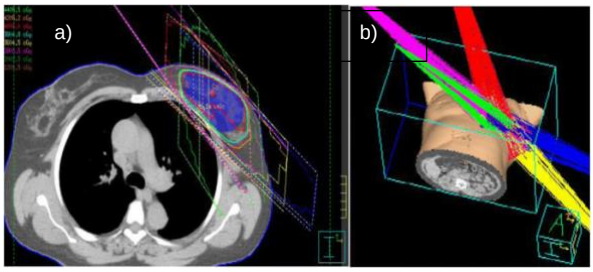


Figura 3: Un ejemplo de distribución de la dosis de radioterapia 3D-CRT
(a, b) Técnica de 5 campos tangenciales.

Kowalchuk RO, Romano KD, Trifiletti DM, Dutta SW, Showalter TN, Morris MM. Preliminary toxicity results using partial breast 3D-CRT with once daily hypo-fractionation and deep inspiratory breath hold. Radiat Oncol [Internet]. 2018;13(1). Disponible en: http://dx.doi.org/10.1186/s13014-018-1079-x

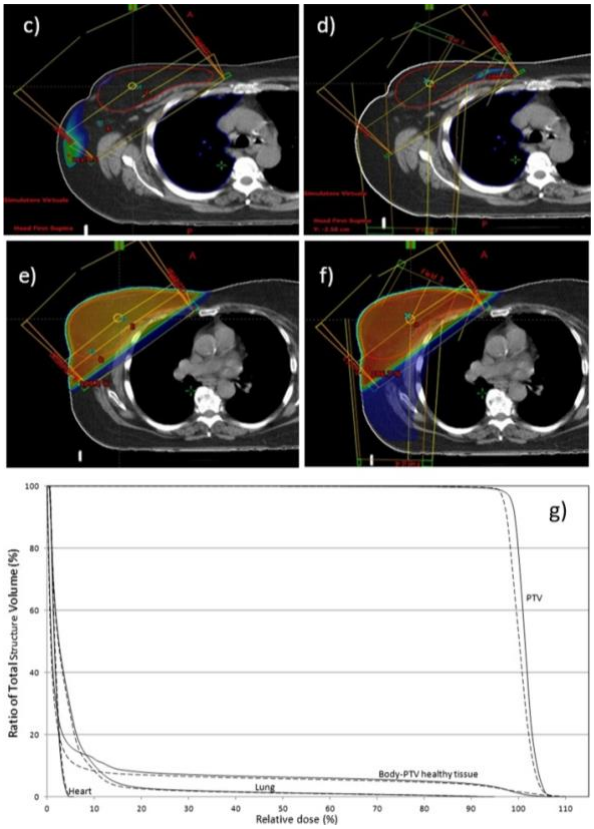


Figura 4: Un ejemplo de distribución de la dosis de radioterapia 3D-CRT
(c, d) Volumen objetivo de planificación de radioterapia y tejido sano con distribución de isodosis al 105 % (irradiación del tejido extra-objetivo).
(e, f) Distribución de isodosis del 10% del tejido sano e irradiación del tejido extra-objetivo.
(g) Histograma de dosis-volumen:

- PTV:
- Pulmón ipsilateral
- Corazón
- Tejido sano del PTV.

Stimato G, Ippolito E, Silipigni S, Venanzio CD, Rinaldi CG, Gaudino D, et al. A new three-dimensional conformal radiotherapy (3DCRT) technique for large breast and/or high body mass index patients: evaluation of a novel fields assessment aimed to reduce extra–target-tissue irradiation. Br J Radiol [Internet]. 2016 [citado el 4 de enero de 2024];89(1065):20160039. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1259/bjr.20160039

Radioterapia de intensidad modulada (IMRT): es una técnica de radiación tridimensional que permite alternar la intensidad y dosis de cada haz de irradiación con el uso de colimadores dinámicos. En esta técnica se logra una mejor distribución de dosis y por tanto, una reducción de la toxicidad secundaria a radioterapia a los órganos de riesgo adyacentes. (12)

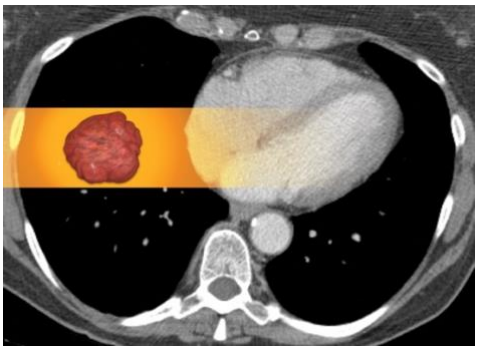


Figura 5: El pictograma nos ilustra como es la distribución simplificada de irradiación en la técnica IMRT con una imagen de TC axial en la que incide un haz que rodea al volumen blanco, y se ajusta más estrechamente alrededor del mismo. Una parte de la dosis irradiada aún se distribuye en el tejido sano adyacente al tumor.

Benveniste MF, Gomez D, Carter BW, Betancourt Cuellar SL, Shroff GS, Benveniste APA, et al. Recognizing radiation therapy–related complications in the chest. Radiographics [Internet]. 2019;39(2):344–66. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1148/rg.2019180061

Radioterapia corporal ablativa estereotáxica (**SBRT)**: implica irradiación localizada que se administra en varias fracciones a múltiples regiones del cuerpo. La SBRT presenta la particularidad de que implica márgenes de irradiación más estrechos que permiten administrar una dosis más alta por fracción. (13)

Radioterapia de haz protones: Difiere de las demás terapias de haz externo. Con la terapia de haz de protones es más fácil controlar la profundidad a la que se administra la radioterapia; con esto se reduce la dosis de radiación que se administra a los órganos circundantes y, por lo tanto, la toxicidad, permitiendo aumentar la dosis que se administra al tumor. (14)

En la terapia de haz de protones, se utilizan partículas con cargas, las cuales tienen una dosis de radiación de entrada más baja y la dosis terapéutica se administra con el pico de Bragg en el tumor, finalizando con una dosis de salida mínima. (14)

Debido a los estrechos márgenes que se pueden lograr con esta modalidad, en ocasiones resulta ser la única técnica de administración viable cuando es crucial preservar los órganos críticos adyacentes. (9)

Figura 6: El pictograma nos muestra el mecanismo de irradiación haz de protones en una imagen de TC axial en la que incide un haz con una distribución más simplificada de la dosis irradiada.
Existe una notable disminución de la dosis distal al tumor. Asimismo, debido al efecto del pico de Bragg, se incide una dosis de entrada de radiación más baja, liberándose una dosis terapéutica más alta en la zona del tumor.

Benveniste MF, Gomez D, Carter BW, Betancourt Cuellar SL, Shroff GS, Benveniste APA, et al. Recognizing radiation therapy–related complications in the chest. Radiographics [Internet]. 2019;39(2):344–66. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1148/rg.2019180061

Mecanismo de acción de la radioterapia:

La radiación es un agente físico que se utiliza para destruir las células cancerosas. Para este fin, se utiliza radiación ionizante que forma iones y deposita energía en los tejidos por los que pasa, provocando cambios genéticos que conducen a la muerte de las células cancerosas. La radiación de alta energía daña el material genético de las células y bloquea su capacidad para dividirse y proliferarse. Aunque la radiación daña tanto células normales como a células cancerosas, el objetivo es maximizar la dosis de radiación a las células cancerosas anormales y minimizar la exposición de las células normales, que se encuentren adyacentes. (15)

La radiación se puede administrar de forma terapeutica o de forma paliativa; además se puede usar en combinación con otras modalidades de tratamiento como cirugía, quimioterapia o inmunoterapia. Si se utiliza antes de un abordaje quirúrgico, es decir, de forma neoadyuvante, la radiación tendrá como objetivo reducir el tumor. Si se admnistra después del manejo quirúrgico, es decir, de forma adyuvante, la radiación tendrá el objetivo de destruir las células tumorales residuales. (15)

La respuesta a la radiación de un tumor está relacionada con la radiosensibilidad y la radio resistencia, y este es el factor clave para determinar el efecto terapéutico. Sin embargo, los tumores han desarrollado múltiples estrategias para resistir el daño por radiación. Los principales mecanismos involucrados en la resistencia al tratamiento son: la carga tumoral, microambiente tumoral, la reparación del ADN, la redistribución del ciclo celular, atenuación de la acumulación de fármacos contra el cáncer, activación de sistemas de desintoxicación y repoblaciones durante el tratamiento. (16)

Indicaciones de radioterapia en el cáncer de mama

Radioterapia neoadyuvante: se administra en pacientes con subtipos moleculares agresivos como HER2 positivo, triple negativo o en caso de progresión local. Se utiliza fraccionamiento convencional. (17)

Irradiación parcial acelerada de la mama: Se administra únicamente en el lecho quirúrgico durante o ulterior a cirugía conservadora. Puede aplicarse por medio de braquiterapia o 3D-CRT. Se indica en pacientes mayores a 50 años, subtipos histológicos luminales, tumor de 3 cm o más, ausencia de invasión linfovascular, carcinoma invasor grado 1 o 2, CDIS de bajo-intermedio grado, lesión unicéntrica/ unifocal con márgenes negativos menores a 2 mm, sin empleo de quimioterapia neoadyuvante. (4)

Radioterapia posoperatoria: Se aplica ulteriormente a cirugía conservadora o mastectomía radical; el procedimiento consiste en la irradiación de la glándula en su totalidad. Cuando la radioterapia sigue a la cirugía conservadora de mama, el riesgo de recurrencia del cáncer se disminuye en aproximadamente un 50% a los 10 años, y el riesgo de muerte por cáncer de mama se disminuye en casi un 20% a los 15 años. (3).

Tabla 3. Tiempo ideal para adyuvancia con radioterapia.	
Evento	**Temporalidad**
Cirugía sin quimioterapia.	Antes de 8 semanas.
Quimioterapia neoadyuvante y cirugía.	Antes de 30 días.
Cirugía y quimioterapia adyuvante.	En los primeros 30 días posteriores al término de quimioterapia y menos de 7 meses de cirugía

Cárdenas-Sánchez J B-RJE. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario [Internet]. Colima; 2023 [citado el 4 de enero de 2024]. Disponible en: http://consensocancermamario.com/documentos/FOLLETO_CONSENSO_DE_CANCER_DE_MAMA_10aRev2023a.PDF

Boost a lecho quirúrgico: Incrementa el control local en pacientes de riesgo elevado de recurrencia. Aunque no hay indicaciones precisas, puede prescribirse en los siguientes casos: Pacientes de 51 a 70 años con tumores de alto grado, triple negativo o HER2 puro. En cirugía conservadora con resección de varios tumores, se debe de irradiar el lecho quirúrgico de todas las lesiones. (4)

Factores de alto riesgo de recurrencia locorregional: N2 con más de 4 ganglios positivos, T3 y T4, estadio clínico III, o ganglio centinela positivo. En este caso, además de la irradiación total de la glándula mamaria, también se administra radioterapia en pared torácica, cadenas ganglionares axilares, supraclavicular e infraclavicular y cadena mamaria interna (5, 18)

Terapia paliativa: se administra en casos avanzados, como enfermedad no resecable, metástasis óseas o en sistema nervioso central. También puede otorgarse irradiación para paliación de síntomas como hemorragia o dolor. Se puede realizar con radiación de haz externo, braquiterapia o ambos en conjunto (3).

Recurrencia locorregional: En recurrencia local única puede administrarse radioterapia, tomando en cuenta la dosis previa de irradiación en la zona de interés y la dosis de irradiación que recibieron los órganos circundantes anteriormente. (4)

Dosis y Número de sesiones de Radioterapia

Fraccionamiento convencional: es de 50 Gy en 25 fracciones diarias (1,8 a 2,0 Gy), cinco días a la semana, durante 4,5 a 5 semanas. En la actualidad este esquema se utiliza a criterio del radio-oncólogo tratante. (19)

Hipofraccionamiento moderado: Consiste en una dosis total de 40 Gy en 15 fracciones o 42.5 Gy en 16 fracciones diarias por medio de radioterapia 3D conformal. Actualmente es el esquema estándar e implica un menor número de sesiones con dosis mayores a 2 Gy. Los porcentajes de recurrencia, supervivencia, y efectos adversos son equivalentes al fraccionamiento convencional. El hipofraccionamiento se administra en pacientes de riesgo bajo con ganglios negativos, que tienen más de 50 años y que no reciben quimioterapia. (20)

Boost a lecho quirúrgico: En pacientes con cirugía conservadora, además del esquema fraccionado, se aplica un refuerzo, o “boost” de 10 a 16 Gy en el lecho quirúrgico; este puede ser aplicado con radioterapia externa o braquiterapia. (4)

Irradiación ganglionar: Implica radiación concomitante a las regiones supraclavicular, axilar y mamaria interna; en tal caso, la dosis estándar a pared torácica y las zonas linfoportadoras es de 50 Gy en 25 fracciones. (21)

ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

Afectación pulmonar inducida por radiación

Con la utilización de radioterapia de haz externo, los tejidos sanos quedan invariablemente expuestos a que secundariamente, se produzcan formas muy localizadas de lesiones por la irradiación de la región tratada. La respuesta inflamatoria y la eventual cicatrización que se produce en este tipo de lesiones, puede resultar confusa al interpretarla como un hallazgo en imagen radiográfica o tomográfica. Si bien, la lesión tiene lugar en el momento de la exposición a radiación, es posible que nunca se produzca una expresión clínica cuando el daño no es extenso. (22)

En algunos pacientes su sintomatología clínica, puede llegar a manifestarse semanas, o meses después de haberse inducido la lesión. Durante la fase aguda puede presentarse como dolor torácico, tos seca persistente, o dificultad para respirar, los cuales suelen resolverse espontáneamente en unas cuantas semanas. En casos muy excepcionales, puede presentarse progresión a insuficiencia respiratoria crónica, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar y cor pulmonale. (23)

Los hallazgos radiológicos se desarrollan concurrentemente a los síntomas clínicos. Hay hallazgos tomográficos que son distintivos de la radioterapia de ciertos cánceres, como pueden ser opacidades en los segmentos anterolaterales del pulmón cuando se administra radioterapia tangencial para el cáncer de mama. (23)

Fisiopatología de la neumonitis inducida por radiación

La radiación produce una respuesta inflamatoria que evoluciona a una alteración de la estructura y la pérdida de la función de la barrera alveolar al destruir las células epiteliales y endoteliales en el pulmón. El proceso de la lesión inducida por radiación se puede dividir en cinco etapas según el tiempo transcurrido de exposición (24):

Fase temprana: Incicia inmediatamente después de la exposición a irradiación; se induce daño al ADN nuclear; que inicia una señalización intracelular que

desencadena la liberación de factor de crecimiento transformante α (TGF- α), citocinas, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y de interleucina 1 (IL-1). Adicionalmente, se induce la ionización de moléculas de agua, produciendo especies reactivas de oxígeno (ROS) y especies de nitrógeno (RNS).(25)

Fase latente: se distingue por la producción de secreciones secundario a la proliferación de células caliciformes del tejido respiratorio y a que se induce una alteración en el funcionamiento de las células ciliares. Esta fase se asocia a la hipersecreción traqueobronquial y se perpetua el daño en el epitelio alveolar y el endotelio. (25)

Fase exudativa: suecede entre la tercera y doceava semanas posterior a la exposición a radioterapia. En esta fase, los ROS existentes inducen la muerte célular de neumocitos tipo I, y la subsecuente formación de edema de las paredes alveolares y de exudados proteinaceos en el espacio alveolar. (25)

Habitualmente, los neumocitos tipo II son precursores de los neumocitos tipo I; este recambio del epitelio pulmonar sucede en promedio en 4 semanas. Sin embargo; posterior a la radioterapia, se altera el recambio ya que los neumocitos tipo I son radiosensibles y se pierde su población rápidamente; subsecuentmente se produce la reepitalización alveolar con neumocitos de tipo II. (24)

Fase intermedia: Posterior a los eventos de apoptosis, las células liberan moléculas de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) y moléculas de adhesión de células endoteliales plaquetarias-1 (PECAM-1); desencadenando el reclutamiento de neutrófilos, macrófagos, y linfocitos. Las células inflamatorias inducen la producción de citocinas proinflamatorias como IL-3, IL-6, IL-7, TNF-α, y TGF-β. (26)

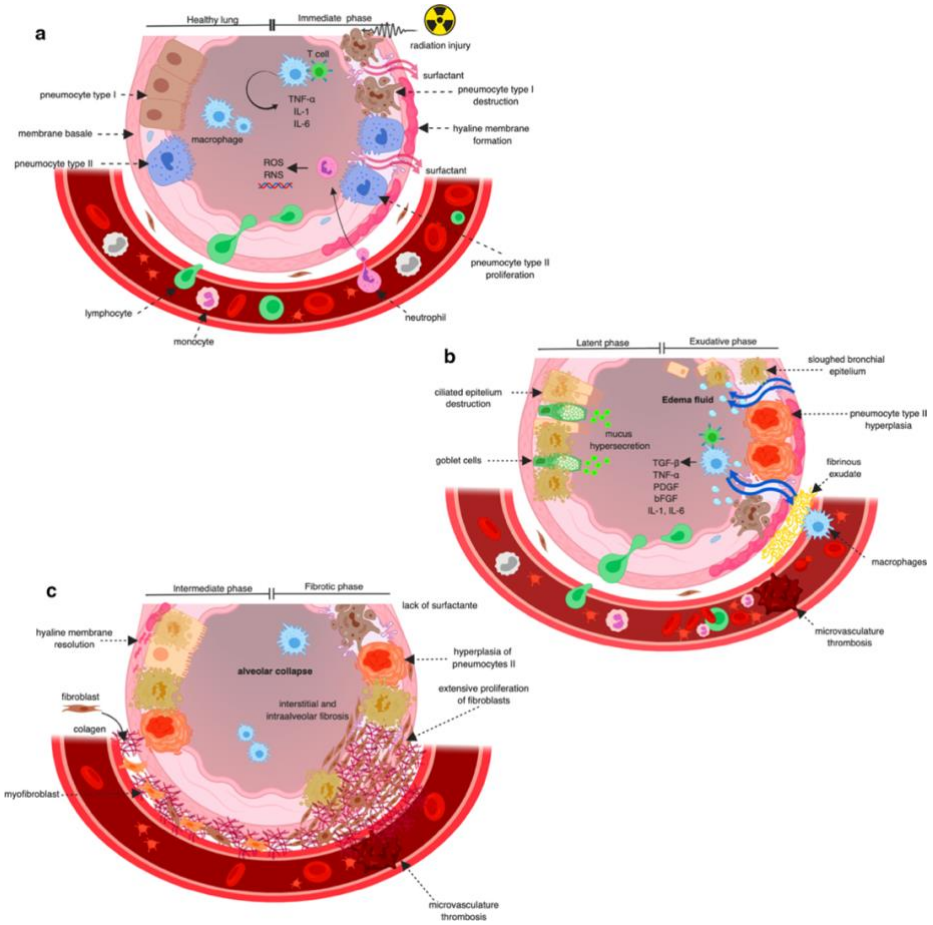
Fase fibrótica: se produce posterior a seis meses de exposición a radioterapia. El TGF-β es el principal inductor de toxicidad pulmonar tardía. El incremento de producción de TGF-β conduce a la formación de miofibroblastos e incrementa la

producción de colágeno, que favorece procesos de remodelación de la arquitectura pulmonar y aumento de la rigidez del parénquima. En conclusión todos estos cambios resultan en fibrosis pulmonar. (26)

Figura 7. Fisiopatología y vías de señalización implicadas en la lesión por irradiación pulmonar

a) Pulmón sano / lesión pulmonar por radiación: fase temprana
b) Lesión pulmonar por radiación: fases latente y exudativa
c) Lesión pulmonar por radiación: fases intermedia y fibrótica.

TNF-α: factor de necrosis tumoral-α; **IL-1:** interleucina-1; **IL-6:** interleucina-6; **PDGF-β:** Factor de crecimiento derivado de plaquetas-β; **bFGF:** factor de crecimiento fibroblástico básico; **ROS:** especies reactivas de oxígeno; **RNS:** especies reactivas de nitrógeno; **TGF-β:** factor de crecimiento transformante β.



Arroyo-Hernández M, Maldonado F, Lozano-Ruiz F, Muñoz-Montaño W, Nuñez-Baez M, Arrieta O. Radiation-induced lung injury: current evidence. BMC Pulm Med [Internet]. 2021;21(1). Disponible en: http://dx.doi.org/10.1186/s12890-020-01376-4

Abordaje tomográfico de la afectación pulmonar inducida por radiación

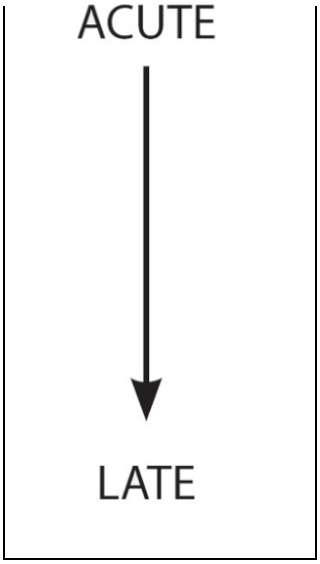
La tomografía computada se realiza entre 3 a 6 meses posterior a la radioterapia, durante el primer año, luego cada 6 a 12 meses durante los 3 años subsecuentes y posteriormente se realiza anual. Cuando los cambios en el campo irradiado son sospechosos, la PET/TC puede ayudar a identificar una recurrencia tumoral loco-regional; o en caso de duda se realiza biopsia. (27)

Para interpretar acertadamente los hallazgos radiográficos de daño inducido por radiación, se sugiere contar con los datos dosimétricos del plan terapéutico, con relación a conocer la fecha de la última sesión administrada, la dosis de tratamiento y el campo irradiado. Estos datos permiten discernir los cambios inducidos por radiación de hallazgos que insinúen infección o progresión de malignidad. (9)

La enfermedad pulmonar por radioterapia puede manifestarse clínicamente y por estudios radiológicos como neumonía organizada y como neumonitis post radioterapia que a su vez se divide en una fase aguda o precoz y una fase crónica o de fibrosis, concurrentes desde la culminación de la radioterapia. (25)

Kouloulias et al. en 2013 propuso una escala de calificación para la enfermedad pulmonar inducida por radiación, basada en imágenes tomográficas, identificando que los grados se correlacionaban con el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1) y V20, lo que otorga una validez clínica satisfactoria: **Tabla 4.** (28)

Tabla 4. Complicaciones posteriores a la radioterapia:

Calificación	Hallazgos de TC	Tiempo de manifestación
0	Sin hallazgos	
1	Vidrio esmerilado sin borrosidad de los vasos pulmonares subyacentes.	
2	Hallazgos que pueden variar desde opacidades en vidrio esmerilado, con extensión más allá del campo de radiación, hasta consolidaciones.	
3	Consolidación focal clara con o sin elementos de fibrosis.	
4	Consolidación densa, atelectasia por cicatrización, broncograma aéreo bronquiectasias por tracción, pérdida significativa de volumen pulmonar y engrosamiento pleural.	

Konkol M, Śniatała P, Milecki P. Radiation-induced lung injury — what do we know in the era of modern radiotherapy? Rep Pract Oncol Radiother [Internet]. 2022; Disponible en: http://dx.doi.org/10.5603/rpor.a2022.0046

Neumonía organizada inducida por radiación

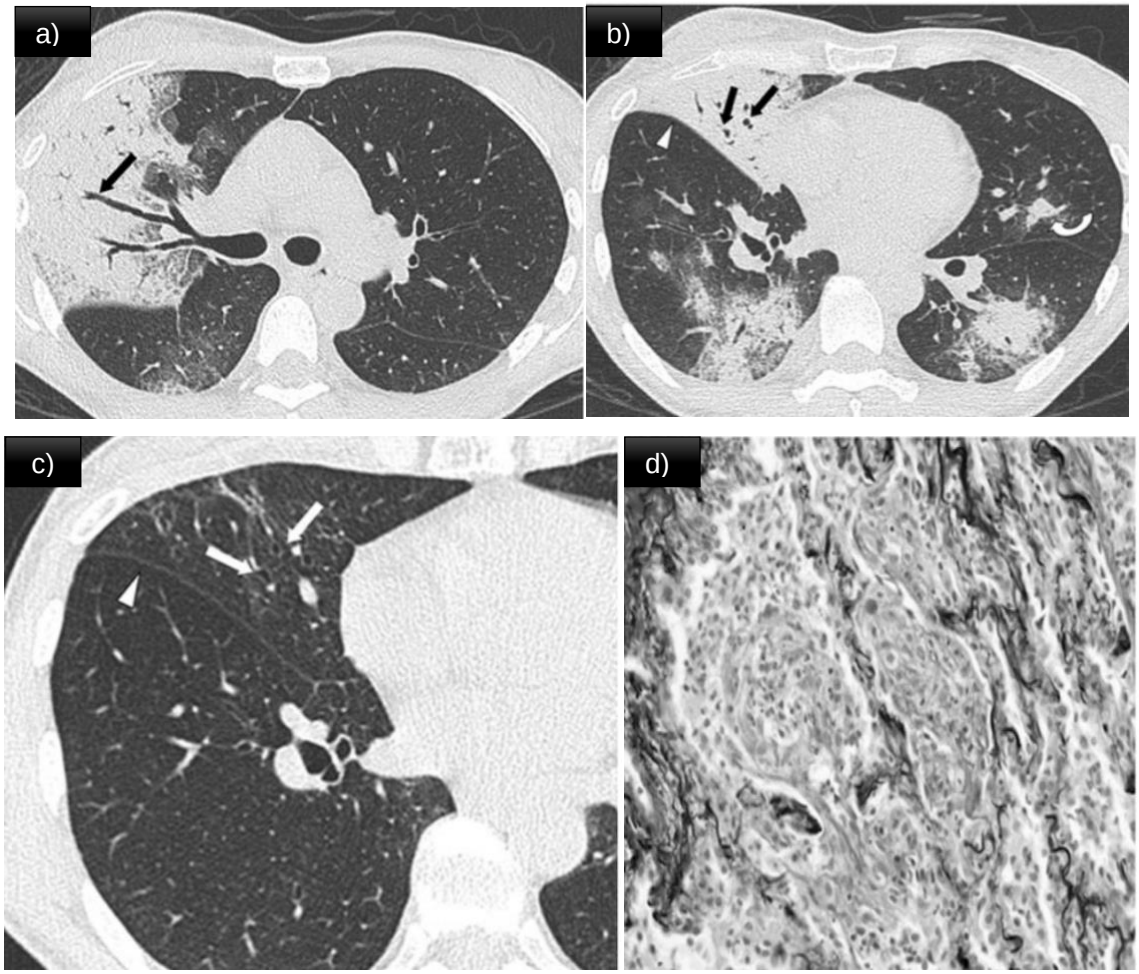
La neumonía organizada es un proceso inflamatorio y fibroproliferativo del parénquima pulmonar. Se identifica por los síntomas consecuentes de la inflamación y por consolidación del parénquima que histopatológicamente se manifiesta como brotes de tejido de granulación difuso en espacios aéreos distales al territorio irradiado, como resultado de un proceso restaurador tras el detrimento del epitelio alveolar. (29)

Consecuentemente a esta lesión exudativa aguda, puede desencadenarse una fase organizativa y posteriormente puede convertirse en un proceso de fibrosis. (9)

Este patrón de neumonía organizada se caracteriza radiográficamente como opacidades migratorias fuera del campo irradiado, de 3 a 9 meses posterior de la conclusión de la radioterapia y está mediado inmunológicamente. (23)

Figura 8. Neumonía organizada en una paciente que concretó su esquema de radioterapia para cáncer de mama derecho en los 4 meses previos.

a) TCAR con una consolidación rodeada de vidrio esmerilado y bronquios dilatados (flecha). La consolidación ocupa el campo pulmonar subyacente de la mama irradiada y se expande hasta zona central.
b) TCAR con una consolidación, leve dilatación de las vías aéreas (flechas negras) y pérdida de volumen lobar. Cisura interlobar retraida (punta de flecha). También hay áreas de vidrio esmerilado y nódulos de distribución peribronquial (flecha curva) en ambos pulmones. Hallazgos alejados del campo de radiación.
c) TCAR de seguimiento en 6 meses posteriores, que muestra bronquiolectacias (flechas) dentro de un parenquima casi conservado y con retraimiento anterior de la cisura oblicua (punta de flecha).
d) Una imagen histológica con cúmulos de células espumosas, histiocitos y focos de tejido de granulación inflamatorio en los espacios alveolares, compatible con neumonía organizada.



Kano A, Ujita M, Kobayashi M, Sunakawa Y, Shirahama J, Harada T, et al. Radiographic and CT features of radiation-induced organizing pneumonia syndrome after breast-conserving therapy. Jpn J Radiol [Internet]. 2012;30(2):128–36. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/s11604-011-0024-9

Neumonitis inducida por radiación

La neumonitis post radiación se puede manifestar en tomografía desde la 1ra semana del tratamiento; sin embargo, se vuelve más evidente alrededor de las 4 semanas. (30)

Los hallazgos más tempranos por tomografía se encuentran en forma de opacidades en vidrio deslustrado, engrosamientos de los septos interlobulillares o consolidación. Infrecuentemente puede presentarse "patrón de empedrado" que corresponde la superposición de zonas de engrosamiento septal sobre opacidades de vidrio deslustrado. (31)

Otro hallazgo tomográfico mucho menos frecuente es un patrón "nodular-like"; esto se considera un cambio esperado cuando se presenta dentro del campo de irradiación, en contexto agudo, dentro de los primeros meses de la radioterapia. Diversos estudios de seguimientos tomográficos subsecuentes en meses ulteriores han evidenciado que este patrón suele resolverse con el resto de los cambios post radiación. (9)

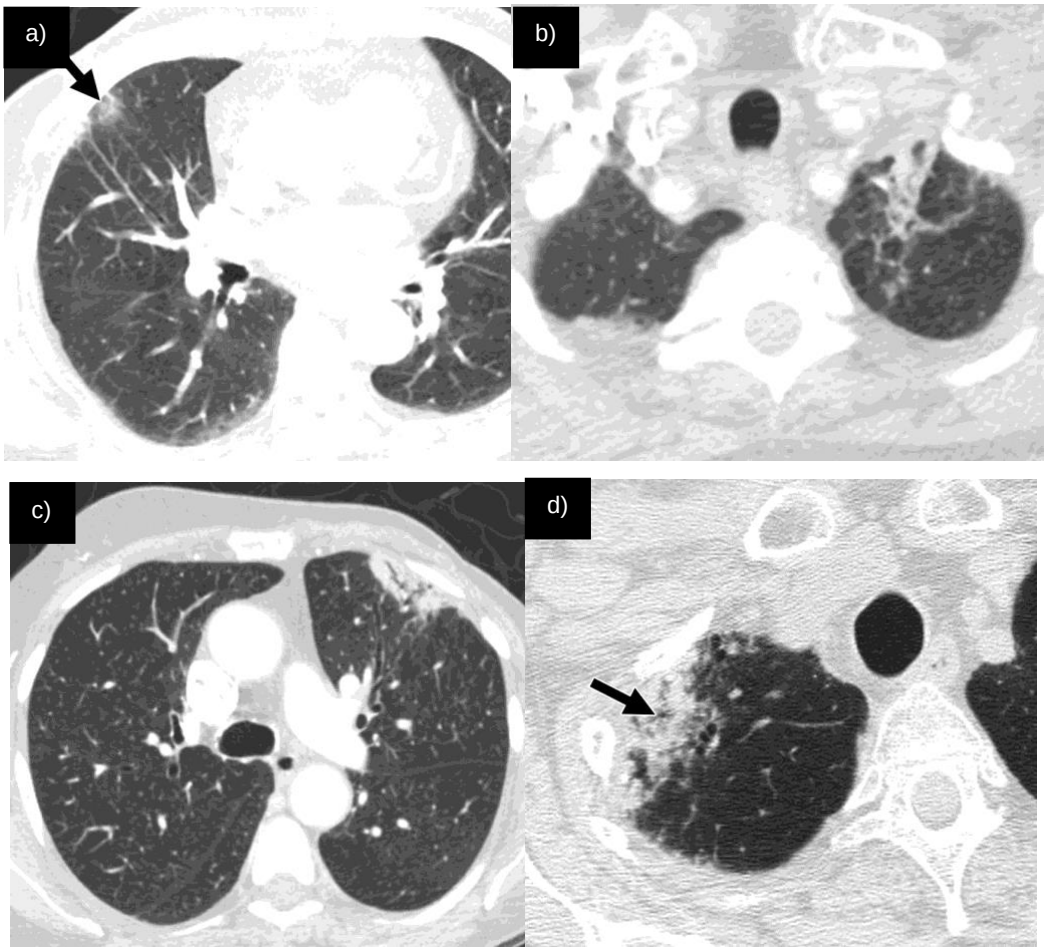
Figura 9. Manifestaciones más frecuentes de neumonitis en TC de tórax de pulmón después de radioterapia

a) Opacidad en vidrio deslustrado en segmentos subyacentes al área irradiada.

b) Engrosamiento de tabiques interlobulillares en segmentos apicales adyacentes al área de radioterapia

c) Consolidación por infiltrados alveolares y broncograma aéreo subyacente al área irradiada.

d) Consolidación alternando con pequeñas zonas de vidrio deslustrado subyacente a zona irradiada. También se observan bronquiolos dilatados en segmentos apicales.



Yilmaz ZN, Neal CH, Noroozian M, Klein KA, Sundaram B, Kazerooni EA, et al. Imaging of breast cancer–related changes after nonsurgical therapy. AJR Am J Roentgenol [Internet]. 2014;202(3):675–83. Disponible en: http://dx.doi.org/10.2214/ajr.13.11518

Fibrosis pulmonar inducida por radiación

Si la lesión inducida por radiación es leve, el daño alveolar tiende a revertirse en un lapso de tiempo, con desaparición de las opacidades pulmonares y con restauración de la arquitectura del parénquima pulmonar. Sin embargo; si la lesión es más grave, la neumonitis post radiación evoluciona en un estadio proliferativo, que sucede entre los 3 y 9 meses post radioterapia y que subsecuentemente evolucionará a una fase fibrótica. (30)

Radiológicamente, la fibrosis post radioterapia se manifiesta entre los 6 a 12 meses ulteriores a la exposición, con cambios que se estabilizan alrededor de los 2 años y se muestran como consolidaciones geográficas, pérdida de volumen, distorsión

arquitectónica, bronquiectasias por tracción y, retracción vascular/hiliar con un posible desplazamiento mediastínico ipsilateral. En el contexto crónico, la tomografía condesciende una excelente caracterización de los cambios del parénquima pulmonar. (23, 32)

Figura 10. Imagen de tomografía obtenida 12 meses posterior a culminación de la radioterapia.

Con presencia de bandas fibrosas, bronquiectasias, pérdida de volumen y la demarcación nítida entre el tejido pulmonar normal y las áreas de fibrosis. También existe desplazamiento mediastínico ipsilateral.

Choi YW, Munden RF, Erasmus JJ, Joo Park K, Chung WK, Jeon SC, et al. Effects of radiation therapy on the lung: Radiologic appearances and differential diagnosis. Radiographics [Internet]. 2004;24(4):985–97. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1148/rg.244035160zsw3w33

Los hallazgos radiológicos de la fibrosis por radioterapia 3D-CRT y SBRT se han categorizado según los tres patrones descritos como patrón cicatricial, convencional modificado, o en forma de masa. (33)

Patrón cicatricial de fibrosis por radiación: se presenta en forma de opacidades lineales o en banda menores a 1 cm de grosor y pérdida de volumen de moderada a grave en el sitio de irradiación del pulmón. También, puede presentarse desplazamiento mediastínico ipsilateral y elevación del hemidiafragma. (34)

Patrón convencional modificado de fibrosis por radiación: se caracteriza por presentar zonas de consolidación, pérdida de volumen y bronquiectasias por tracción, que generalmente involucra la totalidad del tejido pulmonar irradiado, desde la superficie pleural anterior a la posterior. (35)

Patrón similar a masa: Cuando la consolidación es focal y se limita a un margen de 2 cm adyacente a un tumor original, (la topografía correspondiente a la zona de máxima dosis administrada), y presenta también bronquiectasias por tracción; la apariencia tomográfica es similar a una masa más grande que el tumor original; este patrón, por lo tanto, se describe como similar a una masa. (35)

Figura 11. Imagen de tomografía, obtenida 5 años posterior a la culminación de la radioterapia.

Patrón cicatricial que muestra bandas lineales de fibrosis.

Choi YW, Munden RF, Erasmus JJ, Joo Park K, Chung WK, Jeon SC, et al. Effects of radiation therapy on the lung: Radiologic appearances and differential diagnosis. Radiographics [Internet]. 2004;24(4):985–97. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1148/rg.244035160zsw3w33

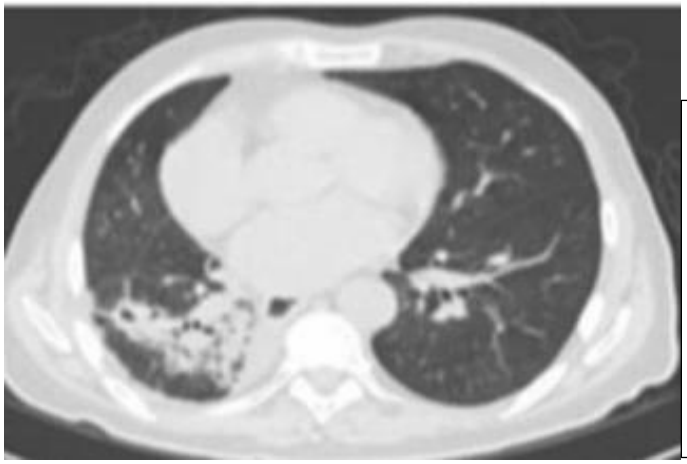


Figura 12. Tomografía después de 12 meses de radioterapia.

Patrón convencional modificado de fibrosis post radioterapia con presencia de una consolidación y bronquiectasias.

Arroyo-Hernández M, Maldonado F, Lozano-Ruiz F, Muñoz-Montaño W, Nuñez-Baez M, Arrieta O. Radiation-induced lung injury: current evidence. BMC Pulm Med [Internet]. 2021;21(1). Disponible en: http://dx.doi.org/10.1186/s12890-020-01376-4

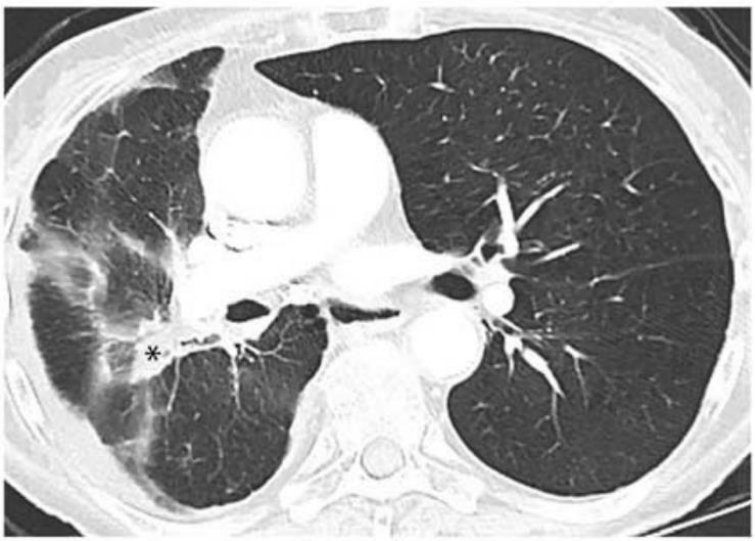
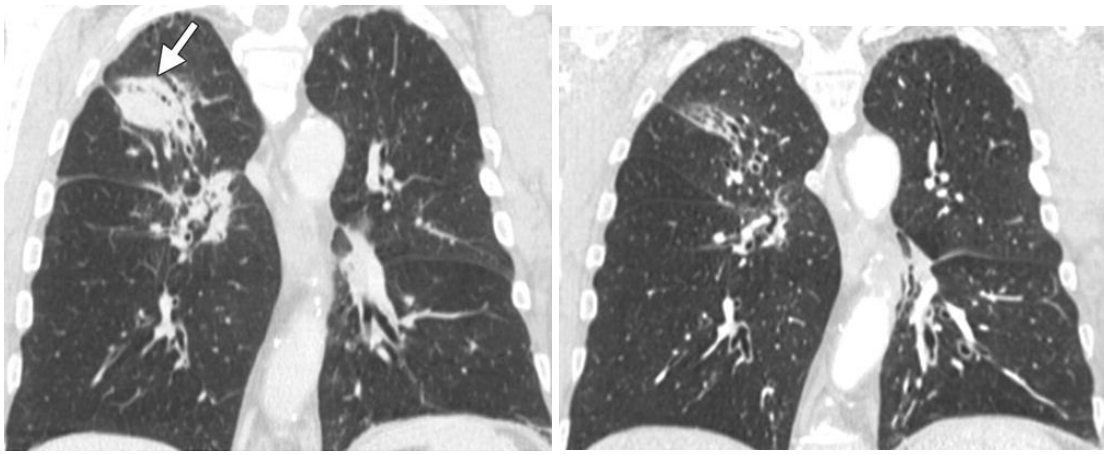


Figura 13. Imagen tomográfica 16 meses posterior de exposición a radioterapia.

Se muestra una opacidad focal dentro del pulmón irradiado, con distorsión arquitectónica, bandas lineales de fibrosis, además de disminución del volumen pulmonar y desplazamiento mediastinal ipsilateral.

Benveniste MF, Gomez D, Viswanathan C, Shroff GS, Betancourt Cuellar SL, Carter BW, et al. Lung cancer: Posttreatment imaging: Radiation therapy and imaging findings. J Thorac Imaging [Internet]. 2017;32(5):288–99. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1097/rti.0000000000000293

Figura 14. Patrón similar a una masa de fibrosis por radiación
La tomografía coronal de tórax posterior a 6 meses de concluir el esquema de radioterapia, denota una imagen que se asemeja a una masa pulmonar (flecha) con bronquiectasias por tracción adyacentes; ubicada dentro del área objetivo de máxima exposición a la radiación.
Se realiza un control tomográfico 12 meses posterior de concretar la terapia y ahora evidencia ausencia de la pseudo-masa del estudio previo; lo que ayuda a corroborar que la causa fue fibrosis inducida por radiación y no un caso de recurrencia loco-regional.



Larici AR, del Ciello A, Maggi F, Santoro SI, Meduri B, Valentini V, et al. Lung abnormalities at multimodality imaging after radiation therapy for non–small cell lung cancer. Radiographics [Internet]. 2011;31(3):771–89. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1148/rg.313105096

Factores predisponentes para lesión pulmonar inducida por radiación

Existen múltiples factores que predisponen el desarrollo de neumonitis por radiación. Se pueden clasificar en factores asociados al tratamiento y factores propios del paciente. La **Tabla 5** esquematiza algunos de los factores de riesgo preponderantes de lesión pulmonar por radiación y la **Tabla 6** muestra algunos genes implicados en la predisposición. (25)

Tabla 5. Factores de riesgo predisponentes a lesión pulmonar inducida por radiación.

Factores de riesgo	Tipo	Observaciones
Relacionados con el tratamiento	Dosis total de radiación	Rara vez existe daño pulmonar con dosis menores a 20 Gy, frecuentemente se presenta con dosis de 30 a 40 Gy, y casi siempre se presenta en dosis mayores a 40 Gy.
	Fraccionamiento y tasa de dosis.	Al dividir las dosis de radiación, se reduce el impacto biológico de la radiación. Una fracción de dosis diaria mayor a 2,67 Gy tiene el riesgo más significativo de desarrollar neumonitis por radiación.
	Volumen pulmonar irritado	El riesgo de neumonitis por radiación es proporcional al volumen de pulmón irradiado. Es el factor más importante para la neumonitis inducida por radiación.
	Técnica de irradiación	Las técnicas más nuevas de radiación IMRT, SBRT y terapia con haz de protones han reducido la incidencia.
	Quimioterapia	Doxorrubicina, taxanos, dactinomicina, bleomicina, ciclofosfamida, vincristina, mitomicina, gemcitabina, interferón alfa recombinante y bevacizumab
	Inmunoterapia	Mayor riesgo de toxicidad pulmonar en pacientes que recibieron pembrolizumab y radioterapia previa.
	Terapia endocrina	Uso concomitante de tamoxifeno aumenta la frecuencia de fibrosis pulmonar

Factores de riesgo relacionados con el paciente	Edad y sexo	Es probable que una edad más avanzada se asocie con un mayor riesgo. Pacientes mayores a 70 años.
	Tabaquismo	Fumar puede tener un impacto protector en el desarrollo de neumonitis post radioterapia
	Enfermedad pulmonar preexistente: EPOC, EPI	Los datos sobre el impacto de EPOC son contradictorios; algunos informes indican un mayor riesgo de neumonitis post radioterapia. La EPI es un factor importante para su desarrollo y se asocia con mayor mortalidad.
	Ubicación y tamaño del tumor.	Mayor volumen tumoral y localización de la zona pulmonar media-inferior.
	Factores genéticos	La variación en genes de las vías de inflamación, estrés oxidativo, replicación y reparación del ADN, puede mejorar o exacerbar los efectos de la radiación en los pulmones.

Rahi MS, Parekh J, Pednekar P, Parmar G, Abraham S, Nasir S, et al. Radiation-induced lung injury—current perspectives and management. Clin Pract [Internet]. 2021;11(3):410–29. Disponible en: http://dx.doi.org/10.3390/clinpract11030056

Tabla 6. Genes asociados con la toxicidad de la radiación pulmonar:

Gen asociado con la toxicidad pulmonar	**Función genética**
RP LIN28B (rs314280)	Proteína de unión a ARN
LIN28B (rs314276)	
HSPB1 (rs2868371)	Vías del estrés oxidativo
ATM (rs189037) and (rs228590)	Reparación de ADN
MTHFR (rs1801131)	Vías del estrés oxidativo
LIG4 (rs1805388)	Reparación de ADN
VEGF (rs2010963) y (rs3025039)	Angiogénesis
TGF-β1 (rs11466345)	Inflamación
P53 Arg72Pro	Regulación del ciclo celular, apoptosis y reparación del ADN.
RPIL1A (rs1800587/rs17561) IL-8 (rs4073)	Inflamación
TGF-β1 (rs1982073)	Inflamación

Arroyo-Hernández M, Maldonado F, Lozano-Ruiz F, Muñoz-Montaño W, Nuñez-Baez M, Arrieta O. Radiation-induced lung injury: current evidence. BMC Pulm Med [Internet]. 2021;21(1). Disponible en: http://dx.doi.org/10.1186/s12890-020-01376-4

Tratamiento de la fibrosis pulmonar inducida por radiación

La manifestación clínica de la fibrosis por radiación consiste en disminución del aclaramiento mucociliar, obstrucción de las vías aéreas, infecciones crónicas con exacerbaciones agudas y progresión de la fibrosis. La sintomatología se presenta en forma de tos seca no productiva, dolor pectoral, disnea, fatiga. (36)

Aunque no existen directrices claras establecidas para el manejo, este básicamente incluye los siguientes rubros: 1. Medidas generales. 2. Movilización de las secreciones de la vía respiratoria. 3. Terapia antiinflamatoria 4. Manejo de las exacerbaciones agudas. El manejo general implica una adecuada nutrición, ejercicios y vacunas. Se debe implementar la vacunación antineumocócica y anti-influenza en pacientes con fibrosis pulmonar. (36)

La movilización de la secreción de las vías respiratorias es un elemento decisivo en el abordaje; en caso de no realizarse, puede favorecer la formación de tapones mucosos, e incremento de la carga bacteriana con infecciones recurrentes. La movilización de las secreciones se puede favorecer con percusión torácica, drenaje postural, tos controlada, manitol inhalado y solución salina hipertónica. El manejo antiinflamatorio incluye corticosteroides y antibióticos. Los corticosteroides son el pilar en el manejo de la neumonitis por radiación. (37)

En 2006, se publicó el primer estudio retrospectivo sobre el uso de corticosteroides en enfermedad pulmonar inducida por radiación con dosis de 30 a 40 mg de prednisona, concretando que benefician limitando el edema intersticial, la fuga de proteínas y la alveolitis; no obstante, no alteran la progresión de la enfermedad hacia la fibrosis. (29)

Los macrólidos han dmostrado disminuir el número de exacerbaciones en pacientes con bronquiectasias. La azitromicina en dosis de 250 mg/día o 500 mg en días alternos puede indicarse para su manejo a largo plazo. Se ha demostrado que Pseudomonas aeruginosa está implicada en exacerbaciones agudas en pacientes con bronquiectasias. El manejo para las exacerbaciones agudas requiere empleo de combinaciones de antibióticos que abarquen gramnegativos, grampositivos y anaeróbios. (29)

Neumonitis por radiación, mortalidad y resultados

La iniciativa Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC) maneja uno de los modelos de probabilidad de complicaciones del tejido normal que se ha utilizado como predictor para la toxicidad inducida por radioterapia. Un estudio retrospectivo del 2001, evaluó los registros de aproximadamente 250 pacientes que se sometieron a radioterapia y encontró que aproximadamente la mitad de los pacientes desarrollaron neumonitis por radiación. Los datos de supervivencia y resultados en pacientes con neumonitis por radiación están influenciados por la malignidad concurrente. (38)

En general, parece que la supervivencia depende de la gravedad de la neumonitis por radiación y de las características malignas. Mientras tanto, hubo cierta evidencia de que la neumonitis por radiación afecta la calidad de vida de los pacientes.(38)

JUSTIFICACIÓN

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más común entre las mujeres que necesitan radioterapia adyuvante. La radioterapia en combinación con la cirugía, la quimioterapia y la terapia endocrina, según se indique, ha dado lugar a un excelente control local y a distancia de los cánceres de mama en etapa temprana.

Tras la cirugía conservadora de un carcinoma infiltrante, la radioterapia debe realizarse sistemáticamente, independientemente de las características de la enfermedad, porque disminuye la tasa de recidiva local y, por tanto, la mortalidad específica.

Dado que la mayoría de estos pacientes sobreviven a largo plazo, es vital mitigar la probabilidad y la gravedad de las complicaciones tardías, las cuales pueden afectar la calidad de vida del paciente.

Al realizar esta investigación se evaluarán en expediente los hallazgos tomográficos de complicaciones pulmonares de radioterapia en pacientes con cáncer de mama atendidos en el Hospital General Eduardo Vázquez N. La radioterapia no solo destruye o hace lento el crecimiento de las células cancerosas, puede también repercutir a las células sanas cercanas, por lo que este daño puede causar efectos secundarios.

La aparición de complicaciones tras la radioterapia sigue siendo una de las principales limitaciones de esta, por lo que se buscan generar estrategias para minimizarlos.

El comprender las complicaciones de la radioterapia en las pacientes con cáncer de mama podría ayudar a los médicos a integrar una mejor planeación del tratamiento. Por último, la información generada se podría difundir con la comunidad médica,

académica y científica y apoyar así, una toma correcta de decisiones en otros hospitales.

El desarrollo del presente trabajo es altamente factible, ya que se cuenta con el acceso al número de expedientes necesarios para realizar un análisis adecuado y confiable. Además, no se requiere de la inversión de insumos, ni de recursos costosos por parte del Hospital.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La radioterapia en la mama puede causar efectos secundarios a nivel del parénquima pulmonar. Algunos comienzan durante el tratamiento. Otros pueden ocurrir meses o incluso años después. La predisposición a manifestar efectos secundarios a radioterapia puede ser multifactorial; entre algunos determinantes se ha descrito la edad, la dosis y la cantidad de fraccionamientos administrados.

En base con lo anterior, es de vital importancia el conocimiento de las complicaciones para su detección temprana, y abordaje.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Qué tan frecuente es la enfermedad pulmonar inducida por radioterapia en pacientes con cáncer de mama atendidos en el Hospital General Eduardo Vázquez N.?

HIPÓTESIS

El protocolo de tesis es observacional, retrospectivo, transversal, unicéntrico y descriptivo, por lo que no se justifica la realización de hipótesis.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Identificar la frecuencia de pacientes que presentaron datos tomográficos de enfermedad pulmonar como complicación de radioterapia en pacientes con cáncer de mama atendidos en el Hospital General Eduardo Vázquez N.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir la edad de las pacientes y el estadio clínico del cáncer de mama.
2. Describir el número de sesiones y la dosis total de radioterapia.
3. Determinar el tiempo de evolución promedio entre la última sesión de radioterapia y la realización del estudio tomográfico de control.
4. Identificar la frecuencia de los hallazgos tomográficos de enfermedad pulmonar inducida por radioterapia.
5. Clasificar por patrones pulmonares los hallazgos tomográficos (Relacionado con neumonitis en fase temprana/ Neumonía organizada / Patrón convencional o cicatricial / Patrón modificado de fibrosis por radiación).
6. Determinar la frecuencia de los patrones tomográficos de enfermedad pulmonar inducida por radioterapia de acuerdo con la edad.
7. Determinar la frecuencia de los patrones tomográficos de enfermedad pulmonar inducida por radioterapia, acorde a la dosis y número de sesiones de radioterapia.
8. Determinar la frecuencia de los patrones tomográficos de enfermedad pulmonar inducida por radioterapia acorde al estadio clínico de cáncer de mama.

MATERIAL Y MÉTODOLOGIA

TIPO DE ESTUDIO

Se realizará un estudio observacional, transversal, descriptivo, retrospectivo, y unicéntrico.

UNIVERSO DE ESTUDIO

Expedientes de pacientes femeninos 40 a 75 años, con cáncer de mama que fueron sometidos a radioterapia y que cuentan con estudios tomográficos de control en el Hospital General Eduardo Vázquez N. en el periodo de estudio y que cumplieron con los criterios de selección.

PERIODO DEL ESTUDIO

Enero de 2021 a mayo del 2023.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Para el cálculo del tamaño de muestra se utilizó la fórmula para estudios cuya variable principal es cualitativa, considerando un intervalo de confianza de 95%, con una prevalencia esperada de la complicación menos frecuente de 10% de acuerdo con reportes de la literatura, con un margen de error de 5%. La fórmula se presenta a continuación:

$$n = \frac{Z_{a/2}^2 \ (p*q)}{d^2}$$

donde,

$Z_{a/2}$= Puntuación Z de una distribución normal a a/2= 1.96

p=10%

q= 100-p = 90%

d=margen de error= 5%

n=139 pacientes

MUESTREO

Se realizará un muestreo no probabilístico.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

- Expedientes de pacientes femeninos con cáncer de mama del periodo enero de 2021-mayo de 2023.
- Expedientes de pacientes que fueron sometidas a cirugía conservadora e irradiación mamaria adyuvante en la unidad de oncología del Hospital General Eduardo Vázquez N.
- Expedientes de pacientes que cuentan con estudio tomográfico basal, previo al tratamiento y al menos un estudio tomográfico de seguimiento, posterior al tratamiento.

Criterios de no inclusión

- Expedientes de pacientes con información requerida incompleta.
- Expedientes de pacientes extraviados.
- Estudios tomográficos que no fueron valorados en el departamento de imagenología del Hospital General Eduardo Vázquez N.

Criterios de eliminación

- Expedientes de pacientes que cuentan con antecedentes documentados de neumopatía crónica previos a la radioterapia.
- Expedientes de pacientes con antecedente registrado de neumonía COVID en expediente clínico.
- Expedientes de pacientes que en su estudio basal, previo al tratamiento se identificaron hallazgos tomográficos relacionados a otras patologías en pulmón.
- Expedientes de pacientes que posterior al tratamiento de radioterapia presentaron datos clínicos de infección pulmonar, registrados en expediente.
- Expedientes de pacientes con estudio tomográfico o histopatológico de proceso neoplásico de cualquier índole en parénquima pulmonar.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

1. Este estudio será sometido a revisión por los Comités de Bioética en Investigación e Investigación del Hospital General "Dr. Eduardo Vázquez N.“

2. Tras su aprobación se identificarán los expedientes de pacientes femeninos 40 a 75 años con cáncer de mama que fueron sometidos a radioterapia en el Hospital General Eduardo Vázquez N. durante el periodo de estudio y cumplieron con los criterios de selección.

3. Posteriormente, de los expedientes se obtendrá la siguiente información e interés: Edad, estadio clínico, número de sesiones de radioterapia, dosis total de radioterapia, cantidad de fraccionamientos, fecha de finalización de radioterapia, fecha de adquisición de estudio tomográfico posterior a la radioterapia e identificación de hallazgos tomográficos de enfermedad pulmonar inducida por radioterapia.

4. Finalmente, los datos serán capturados en Excel para realizar un análisis estadístico descriptivo, obtener resultados del estudio, y realizar una tesis de especialidad.

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES DE ESTUDIO

A continuación, se definen y operacionalizan las variables de estudio.

Tabla 7. Definición de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Unidades de medición	Tipo de Variable
Edad	Medida del tiempo que una persona ha pasado fuera del útero en interacción con el medio ambiente.	Tiempo de vida del paciente al momento del estudio. La información se encuentra registrada en el expediente del paciente.	Años	Cuantitativa discreta
Estadio clínico	Forma de describir la extensión del cáncer de mama, incluido el tamaño del tumor, si se ha diseminado a los ganglios linfáticos, si se ha diseminado a partes distantes del cuerpo y cuáles son sus biomarcadores.	Los estadios se seleccionan de acuerdo con la clasificación de TMN: Estadio I: T1, N0, M0 ó T2, N0, M0 Estadio II A: T1, N1, M0 ó T2, N0, M0 Estadio IIB: T2, N1, M0 ó T3, N0, M0 Estadio IIIA: T1, N2, M0 ó T3, N1-N2, M0 Estadio IIIB: T4, N0-N1-N2,M0	1) Estadio I 2) Estadio II A 3) Estadio IIB 4) Estadio IIIA 5) Estadio IIIB 6) Estadio IIIC 7) Estadio IV	Cualitativa ordinal

		Estadio IIIC: Cualquier T, N3, M0 Estadio IV: Cualquier T, cualquier N, M1		
Número de sesiones de radioterapia	Cantidad total de sesiones de radioterapia a las cuales fue sometida la paciente.	Número de sesiones de radioterapia registrados en el expediente de la paciente.	Número de eventos	Cuantitativa discreta
Dosis total de radioterapia	Cantidad de radioterapia administrada a la paciente.	Dosis total de radioterapia otorgada a la paciente durante la evaluación	Gy	Cuantitativa continua
Fecha de finalización de radioterapia	Tiempo determinado en que se administra la última sesión de radioterapia a un paciente.	Fecha en que se administró la última sesión de radioterapia al paciente.	Día/mes/año	Cuantitativa nominal
Fecha de realización de estudio tomográfico posterior a radioterapia	Estudio tomográfico posterior a la última sesión de radioterapia, para valoración de respuesta al tratamiento.	Fecha en la que se llevó a cabo la realización del estudio tomográfico tras la radioterapia del paciente.	Día/mes/año	Cuantitativa nominal
Tiempo de evolución	Tiempo que transcurre entre la última sesión de radioterapia y	Meses que ha llevado la evolución del paciente desde su última sesión de	Meses	Cuantitativa nominal

	la tomografía de control	radioterapia hasta su tomografía de control.		
Complicación de radioterapia	Eventos adversos no deseados o enfermedades desarrolladas a consecuencia de la radioterapia.	Desarrollo de eventos adversos o patológicos resultantes de la radioterapia. Se obtendrá del expediente.	1) Si 2) No	Cualitativa nominal
Hallazgos tomográficos	Complicaciones que presentan los pacientes y que se registraron en su estudio tomográfico y la distribución que estos presentan.	Complicaciones que presentaron los pacientes y que hubo un registro en su estudio tomográfico y definición de su distribución tomográfica.	1) Ninguna 2) Consolidación 3) Patrón de empedrado 4) Vidrio deslustrado 5) Engrosamiento del intersticio interlobulillar 6) Patrón de empedrado 7) Bronquiectasias por tracción 8) Pérdida de volumen pulmonar 9) Atelectasias por cicatrización 10) Bandas lineales de fibrosis 11) Otra: _____	Cualitativa discreta
Distribución de los hallazgos tomográficos	Manera en que las anomalías, lesiones o características observadas en una tomografía	Distribución espacial de las estructuras anómalas o los signos radiológicos	1) Focal. 2) Difusa.	Cualitativa discreta

	computarizada están distribuidas o ubicadas dentro de una región específica del cuerpo	dentro del área o el órgano que se está examinando en el paciente.		
Patrón tomográfico	Apariencia y distribución característica de las estructuras y hallazgos observados en una imagen médica obtenida mediante tomografía computarizada	Interpretaciones visuales de las estructuras de la tomografía del paciente.	1) Relacionado con neumonitis en fase temprana 2) Relacionado con neumonía organizada por radioterapia 3) Patrón modificado de fibrosis por radiación 4) Patrón convencional o cicatricial de fibrosis por radioterapia 5) Normal	Cualitativa nominal

PROCEDIMIENTO

Los datos clínicos utilizados en este estudio se tomaron de la información registrada en el expediente que se realizó en la valoración médica en la unidad de Oncología del Hospital General Eduardo Vázquez N. en donde se obtuvieron datos epidemiológicos y clínicos de 139 pacientes.

Se seleccionó una cohorte retrospectiva de expedientes de pacientes de 40 a 75 años, que se sometieron a cirugía conservadora e irradiación mamaria adyuvante.

En expediente, se identificaron los estadios clínicos en que fueron categorizadas cada una de las pacientes previo a su abordaje terapéutico.

El estándar en el manejo de radioterapia posterior a la cirugía fue llevado al cabo con esquemas con fraccionamientos convencionales de 50 Gy en 25 fracciones; hipofraccionamiento moderado con 42.5 Gy en 16 fracciones y a criterio médico se administró adicionalmente un boost de 10 Gy a lecho quirúrgico.

El protocolo institucional realizado en todas las pacientes fue por medio de radioterapia 3D-CRT planificada por el servicio de Radio Oncología y Física Médica. Los planes se generaron utilizando el sistema de planificación de tratamiento Varian Eclipse (v10.0.28; Varian Medical Systems, Palo Alto, CA). El plan 3DCRT utilizó vigas rectangulares mediales y laterales opuestas con cuñas. La delineación del tejido mamario se guio por el marcado clínico y utilizando límites anatómicos estándar.

En expediente, se documentó que, para su planeación de radioterapia, las pacientes fueron posicionadas en decúbito supino, con el brazo ipsilateral al objetivo. elevado por encima de la cabeza. La exploración se extendió desde la muesca yugular hasta 5 cm por debajo del borde inferior de la glándula mamaria con un intervalo de exploración de 5 mm. El volumen objetivo, el corazón y los pulmones fueron

contorneados manualmente en cada corte de TC por un oncólogo radioterapeuta y un físico médico.

Se realizó un registro de las pacientes que fueron manejadas con esquemas de radioterapia, con sus respectivas dosis, número de sesiones y las fechas en que dichos procedimientos fueron concretados.

En sistema SINGOVÍA se hizo una valoración retrospectiva de estudios tomográficos con los que contaban las pacientes y se determinaron los hallazgos encontrados posterior al manejo con radioterapia.

Los estudios de control se realizaron en un tomógrafo multidetector marca SIEMENS Sensation de 128 cortes, con software Syngo CT 2014A, los estudios se adquirieron en posición supina, en inspiración máxima, en ventana pulmonar y mediastinal. Los principales parámetros de escaneo fueron los siguientes: voltaje del tubo = 120 kVp, con modulación automática de la corriente del tubo (70-120 mAs), Pitch de 1, espesor de corte de 3 mm y matriz de 512 × 512. Todas las imágenes fueron reconstruidas con un algoritmo de alta resolución espacial.

Los hallazgos se tabularon en meses, acorde al tiempo transcurrido entre la fecha de su última sesión radioterapia y la fecha de adquisición de estudio tomográfico postratamiento. En dicha revisión se efectuó un registro de todos los hallazgos identificados en parénquima pulmonar.

Los hallazgos fueron descritos con base en el vocabulario propuesto por el Glosario Fleischner 2008 y se consideraron los descriptores: 1. Sin hallazgos. 2. Atelectasias por cicatrización o bandas lineales de fibrosis. 3. Vidrio esmerilado y engrosamiento de tabiques interlobulillares. 4. Bronquiectasias por tracción y pérdida significativa de volumen pulmonar. 5. Patrón en empedrado. 6. Consolidaciones

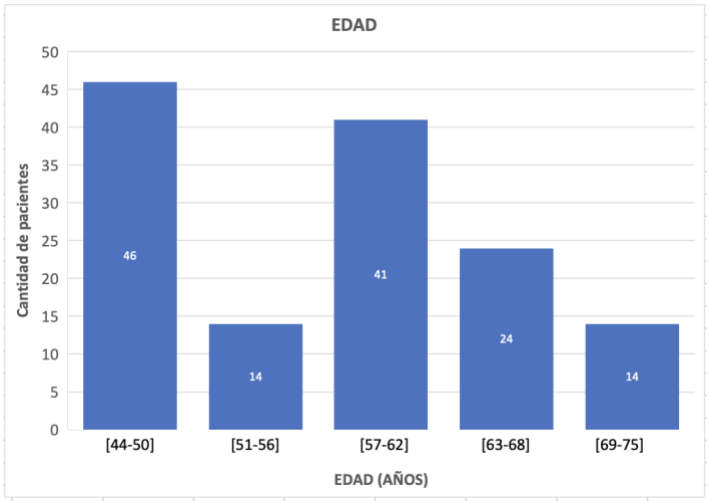
Se categorizaron en cinco grupos por hallazgos tomográficos, acorde a la bibliografía consultada: 1. Patrón radiológico normal. 2. Relacionado con neumonitis en fase temprana. 3. Patrón convencional o cicatricial de fibrosis. 4. Patrón modificado de fibrosis por radiación 5. Relacionado con neumonía organizada por radioterapia.

Finalmente, se realizó un análisis estadístico de los resultados obtenidos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

De la muestra estudiada de 139 pacientes, se registró una edad promedio de 58 años mínima de 44 y máxima de 75 años; esquematizado en la **Gráfica 1.**

Gráfica 1. Edad de los pacientes del estudio



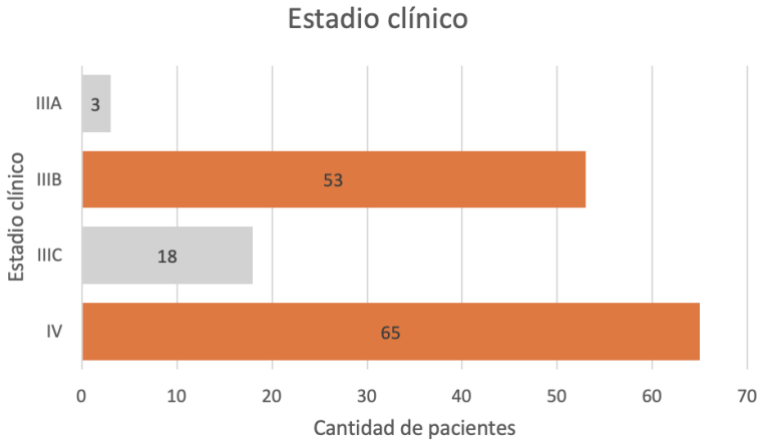
Media: 59 años

Promedio: 58 años

Moda: 59 años

Los estadios clínicos más frecuentemente registrados fueron IV y IIIB. **Gráfica 2.**

Gráfica 2. Estadio clínico de los pacientes del estudio



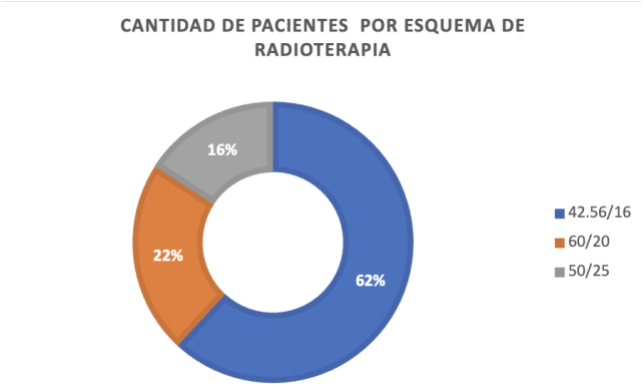
En base en los expedientes revisados, los esquemas de radioterapia se categorizaron en tres grupos y se registraron acorde a la cantidad de pacientes que se sometieron a cada esquema mostrados en la **Tabla 8** y en la **Gráfica 3.** El 86% de los casos, fueron manejadas con esquemas de hipofraccionamiento moderado de 42.56 Gy, administrados en 16 sesiones, correspondiendo a un total de 86 pacientes. El 23% se manejaron con esquemas de 60 Gy fraccionados en 20 sesiones y el 16% de las pacientes, requirieron esquemas de fraccionamiento convencional de 50 Gy divididos en 25 sesiones, traduciéndose en que el esquema más frecuentemente empleado fue de 42.56 Gy/16.

Cabe aclarar que el esquema de 60 Gy fraccionados en 20 sesiones corresponde propiamente a un fraccionamiento convencional con añadidura de un boost de 10 Gy en el lecho quirúrgico.

Tabla 8. Cantidad de pacientes por esquema de radioterapia

Dosis total de radioterapia (Gy)	Cantidad de pacientes
42.56/16	86
60/20	31
50/25	22
Total general	**139**

Gráfica 3. Cantidad de pacientes por esquema de radioterapia



En la **Tabla 9** se identificaron a los pacientes que presentaron complicaciones asociadas a radioterapia en pulmón o ninguna y se clasificaron acorde a orden de

frecuencia. De nuestro total de pacientes, 94 de ellos no presentaron ninguna complicación, correspondiendo con el 68% de la muestra y el 32% sí presentó complicaciones en parénquima pulmonar.

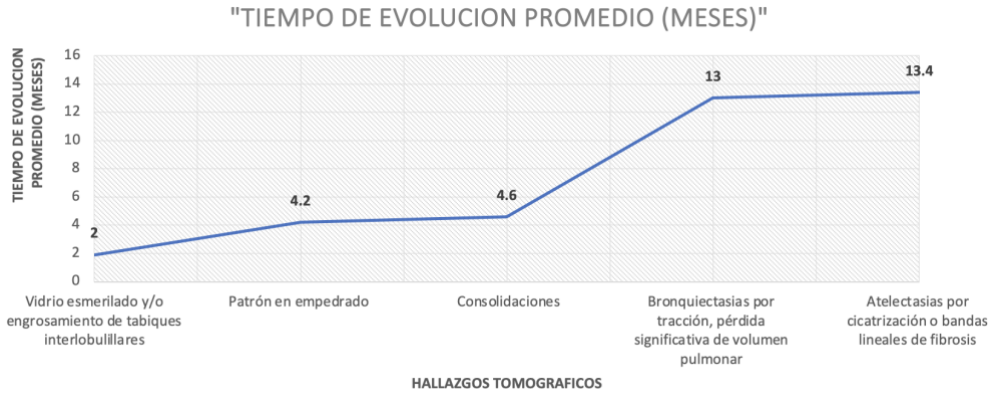
Tabla 9. Cantidad de pacientes con complicaciones en pulmón por radioterapia

Complicación de radioterapia	Cantidad de pacientes	% de pacientes
Ninguno	94	68%
Pulmón	45	32%
Total general	**139**	**100**

Las complicaciones identificadas se describieron y se correlacionaron con el tiempo de evolución promedio que transcurrió entre la última sesión de radioterapia y la fecha de adquisición del estudio tomográfico en la **Gráfica 4**, así mismo todos los hallazgos se categorizaron por orden de frecuencia en la **Gráfica 5.**

Los hallazgos identificados fueron: 1. Vidrio esmerilado y/o con engrosamiento de tabiques interlobulillares. 2. Patrón en empedrado. 3. Consolidaciones, 4. Atelectasias por cicatrización o bandas lineales de fibrosis 5. Bronquiectasias por tracción y pérdida significativa de volumen pulmonar. 6. Sin hallazgos de patología.

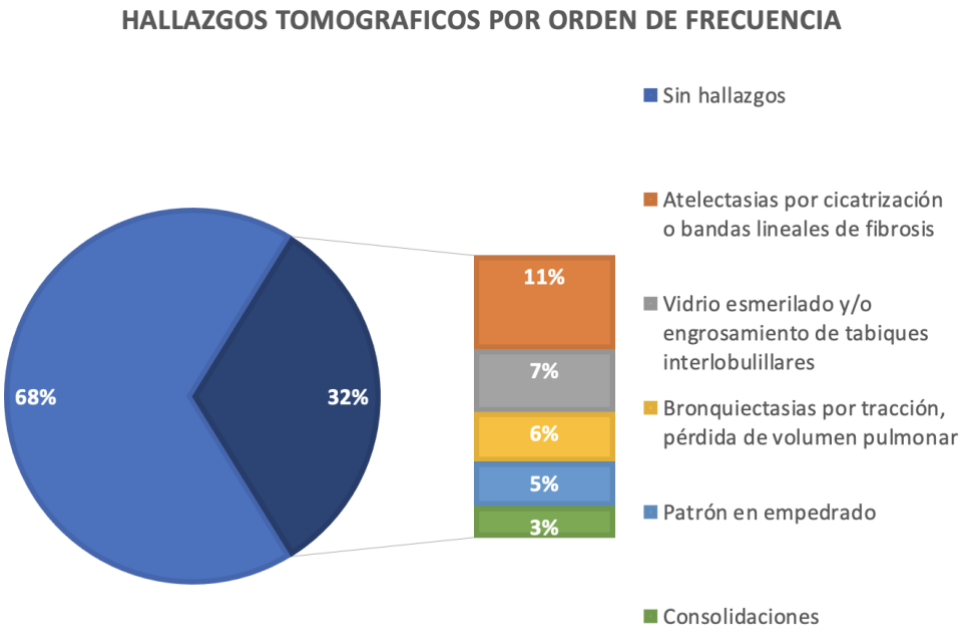
Gráfica 4. Tiempo de evolución promedio de las complicaciones



Por orden de tiempo de progresión, se identificó que las pacientes que contaban con 2 a 4 meses en promedio de evolución al momento de su estudio tomográfico posterior a radioterapia, presentaron hallazgos compatibles con vidrio esmerilado y/o engrosamiento de tabiques interlobulillares, patrón en empedrado y consolidaciones.

Los hallazgos más tardíos, se presentaron en pacientes que realizaron su estudio tomográfico en un tiempo promedio alrededor de los 13 meses, mostrando predominantemente hallazgos como son bandas lineales de fibrosis, atelectasias por cicatrización, bronquiectasias por tracción y pérdida de volumen pulmonar.

Gráfica 5. Hallazgos tomográficos por orden de frecuencia

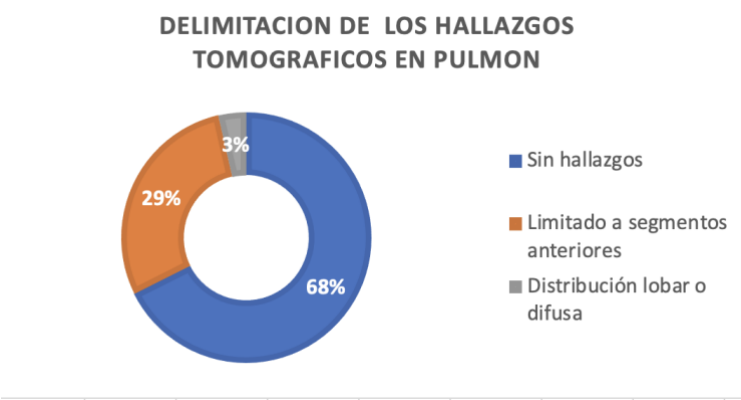


De los resultados adquiridos, se encontró que la mayoría de los pacientes, en un 68% de los casos no presentaron ningún hallazgo patológico en parénquima pulmonar. A continuación, dentro del grupo de pacientes que si presentaron algún tipo de hallazgo tomográfico fisiopatológicamente relacionado con el daño inducido por radioterapia, se identificó que el más frecuente fue la presencia de bandas lineales de fibrosis y atelectasias por cicatrización en un 11% de los casos, correspondiendo a hallazgos tardíos.

En segundo lugar, se encontraron zonas parcheadas de vidrio deslustrado, y engrosamientos de los tabiques interlobulillares conformando un 7% de los casos. En última instancia, se encontraron pacientes que presentaron patrón en empedrado o consolidaciones, con frecuencias de hasta un 5% y 3% respectivamente.

Además de la identificación de hallazgos, se valoró la distribución y delimitación de estos mismos dentro del parénquima pulmonar y se registró en la **Gráfica 6.** Encontrando que en el 29% de los casos los hallazgos se encontraban delimitados a nivel de segmentos anteriores del pulmón ipsilateral a la zona anatómica de administración de radioterapia; y en el 3% de los casos, los hallazgos se encontraron con distribuciones más difusas o lobares.

Gráfica 6. Delimitación de los hallazgos tomográficos en pulmón



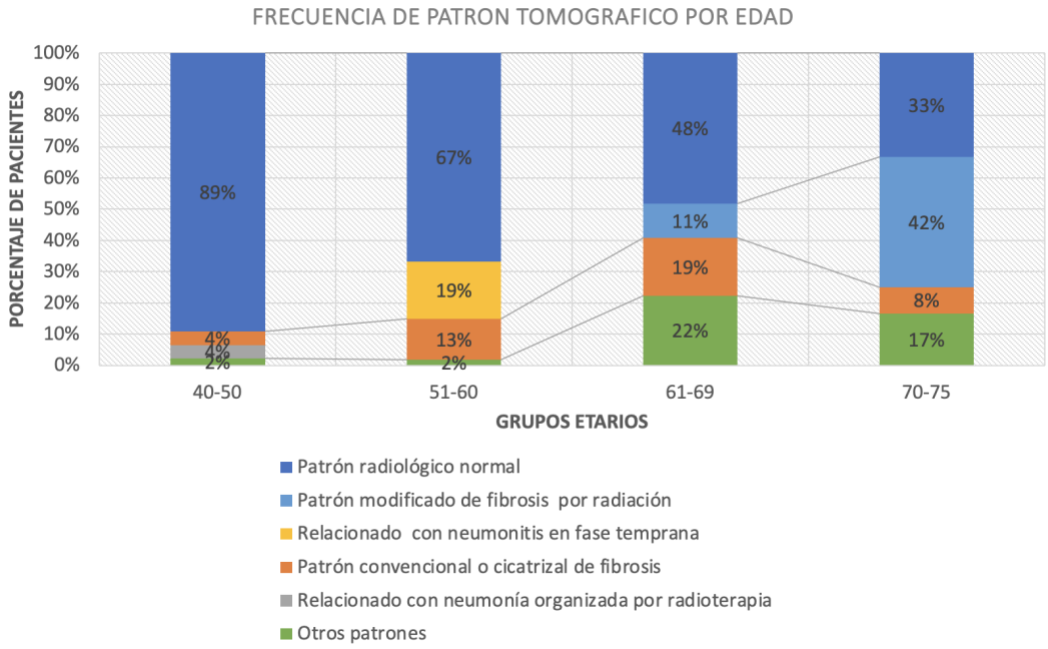
Una vez analizados los hallazgos y posterior a haber sido equiparados con el tiempo de evolución, así como con la delimitación de su extensión, dichos hallazgos fueron clasificados acorde a los patrones radiológicos referidos en la bibliografía, de la siguiente manera en la **Tabla 10:**

Tabla 10. Patrones radiológicos acorde al tiempo de evolución y delimitación de los hallazgos tomográficos.

TIEMPO DE EVOLUCION PROMEDIO (MESES)	DELIMITACION DE LOS HALLAZGOS TOMOGRÁFICOS	HALLAZGOS TOMOGRAFICOS	PATRON RADIOLOGICO
2	Limitado a segmentos anteriores	Vidrio esmerilado y/o engrosamiento de tabiques interlobulillares	**Relacionado con neumonitis en fase temprana**
4.2	Limitado a segmentos anteriores	Patrón en empedrado	
4.6	Distribución lobar o difusa	Consolidaciones y vidrio esmerilado	**Relacionado con neumonía organizada por radioterapia**
13	Limitado a segmentos anteriores	Bronquiectasias por tracción, pérdida de volumen pulmonar	**Patrón modificado de fibrosis por radiación**
13.4	Limitado a segmentos anteriores	Atelectasias por cicatrización o bandas lineales de fibrosis	**Patrón convencional o cicatricial de fibrosis por radioterapia**
Sin hallazgos			**Normal**

Se examinaron distintas correlaciones de los patrones radiológicos de daño pulmonar inducido por radioterapia comparadas con otras variables. En la **Gráfica 7** se categorizó la frecuencia de cada patrón tomográfico acorde a los diferentes grupos etarios de las pacientes de la muestra.

Gráfica 7. Frecuencia de patrón tomográfico por edad.



Se categorizaron a las pacientes por cuatro grupos, en donde se identificó que en los grupos de edad que abarcan de los 40 a los 69 años, el hallazgo radiográfico más frecuente en casi todos los grupos etarios fue un patrón tomográfico de características normales. En el rango de edad de 40 a 50 años, se determinó que hasta un 10% presentó algún patrón tomográfico relacionado con enfermedad pulmonar inducida por radioterapia; de los cuales, 4% presentó un patrón de fibrosis convencional y en 4% se encontraron pacientes con datos tomográficos relacionados con neumonía organizada inducida por radioterapia.

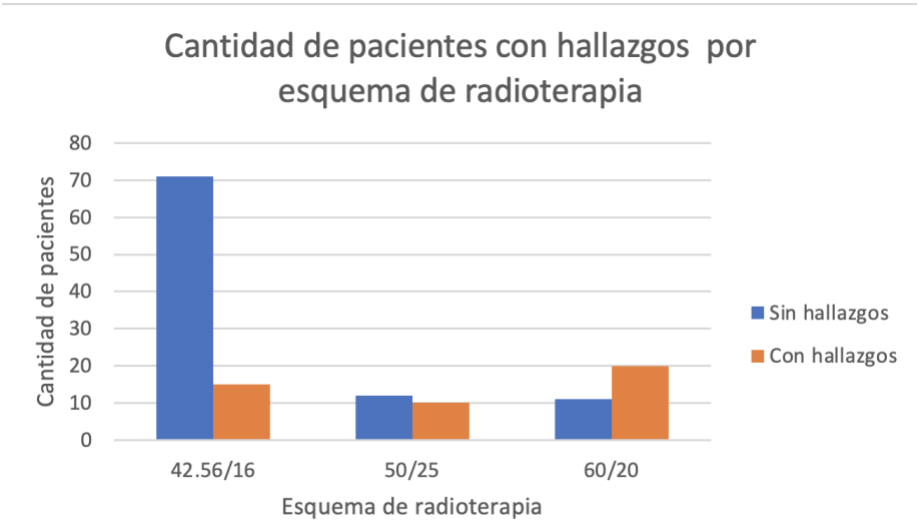
En el grupo de edad de 51 a 60 años se identificó como patrón tomográfico de patología más frecuente la presencia de hallazgos de neumonitis en fase temprana, con un 19% de los casos dentro de este rango; y en un 13% de los casos, encontramos el patrón convencional de fibrosis.

Dentro del grupo etario de 61 a 69 años, se identificó que los patrones de fibrosis fueron el hallazgo patológico más frecuente, con un 19% para el patrón fibrótico convencional y un 11% para el patrón fibrótico modificado.

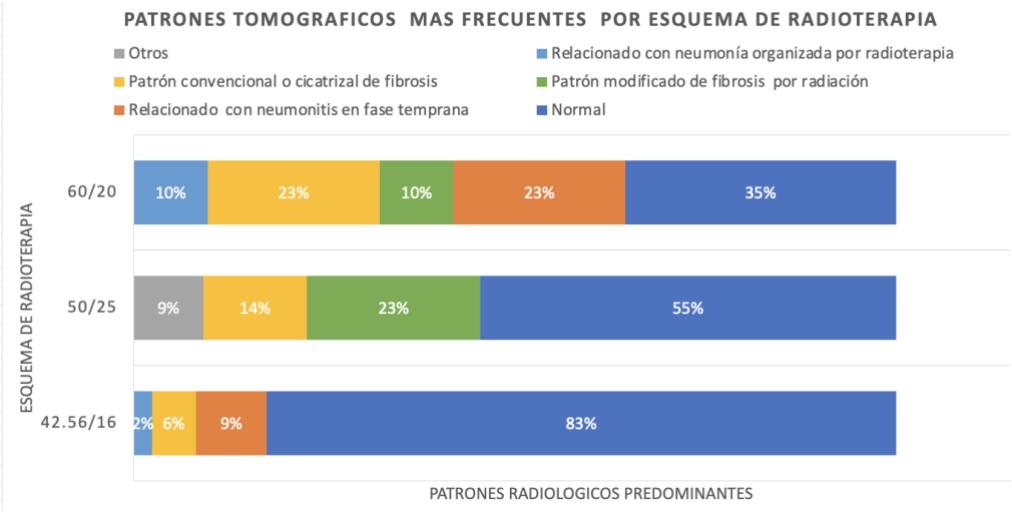
Finalmente, para el grupo de edad de 70 a 75 años, se encontró mayor predominancia de hallazgos de patrones de fibrosis inducida por radioterapia, conjuntado en total un 50% de los casos y siendo más frecuente el patrón convencional, con 42% de los pacientes. El siguiente escenario en orden de frecuencia, fue la presencia de hallazgos tomográficos de características normales, con 33% de los casos.

En la **Gráfica 8**, se contabilizaron la cantidad de pacientes que presentaron hallazgos tomográficos patológicos o normales acorde a cada esquema de radioterapia. El estándar en el manejo radioterapéutico posterior a la cirugía fue llevado al cabo con esquemas de radioterapia con fraccionamientos convencionales de 50 Gy en 25 fracciones; hipofraccionamiento moderado con 42.5 Gy en 16 fracciones y a criterio médico se administró adicionalmente un Boost de 10 Gy a lecho quirúrgico. El esquema más frecuentemente empleado en la muestra fue de 42.56 Gy/16. El esquema de radioterapia con mayor cantidad de pacientes que presentaron datos tomográficos de enfermedad pulmonar inducida por radioterapia fue de 60 Gy/ 20, correspondiente al esquema con Boost de 10 Gy.

Gráfica 8. Cantidad de pacientes con hallazgos tomográficos por esquema de radioterapia



Gráfica 9. Patrones tomográficos más frecuentes por cada esquema de radioterapia



En la correlación que se realizó de la frecuencia de patrones tomográficos con los esquemas de radioterapia administrados **(Gráfica 9)**; se detectó que en los tres tipos de esquema, el hallazgo más frecuente fueron resultados tomográficos normales. En el esquema de 42 Gy/ 16, se encontró que apenas un 9% de los casos representaron hallazgos relacionados con neumonitis en fase temprana y 6% de los casos mostraban un patrón convencional de fibrosis post radioterapia.

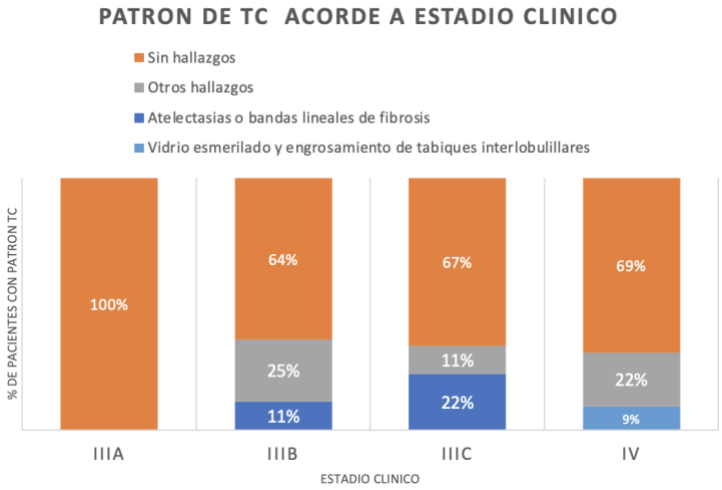
En el caso del esquema de 50 Gy/ 16, el hallazgo patológico más frecuente correspondió a patrones tomográficos de fibrosis en un 37% de los casos, mostrando mayor preponderancia el patrón fibrótico modificado con 23% de los casos.

En el esquema de radioterapia de 60 Gy/ 20 fracciones, se encontró que nuevamente el hallazgo predominante fueron los patrones de fibrosis, que en conjunto suman un 33% y de estos, muestra mayor frecuencia el patrón fibrótico convencional con 23% de los casos.

En segundo lugar, se identifica que otro 23% de los casos presentaron datos de neumonitis en fase temprana. Se encontraron en menor cuantía algunos casos con hallazgos tomográficos relacionados con neumonía organizada, observándose que

representan 10% de los casos en los esquemas de 60 Gy/ 20 y apenas un 2% en los esquemas de 40 Gy/ 16.

Gráfica 10. Patrones tomográficos más frecuentes acorde a cada estadio clínico



En la **Gráfica 10,** acorde al estadio clínico de nuestra muestra de pacientes, se clasificaron los resultados en cuatro grupos. El hallazgo más frecuente en todos los casos fueron los estudios tomográficos normales. En el estadio IIIA, al ser el grupo más pequeño, con apenas 3 personas, ninguna de ellos presentó hallazgos tomográficos de patología representativa.

En el segundo caso, el estadio IIIB representó un grupo más numeroso, de hasta 53 personas, en donde el 64% de ellos resultaron estudios tomográficos normales en parénquima pulmonar. Tanto el estadio IIIB y IIIC, el hallazgo de patología más frecuente fueron los patrones tomográficos de fibrosis, siendo el patrón convencional el más frecuente en ambos casos.

El estadio IV resultó ser el grupo más representativo, con 65 pacientes, en donde nuevamente la tendencia fueron los estudios tomográficos normales en un 69% de los casos, y el hallazgo patológico más frecuente resultó ser el patrón relacionado con neumonitis en fase temprana, con apenas 9% de los casos; el resto de los hallazgos resultaron ser muy variados, pero en conjunto representaron el 22%.

DISCUSIÓN

El cáncer de mama es el tumor de mayor prevalencia y mortalidad en el mundo, de acuerdo con la OMS, por lo que su diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado es indispensable. El tratamiento estándar es a través de una cirugía y radioterapia, que permite destruir las células cancerosas a través de rayos gamma; sin embargo, este tratamiento puede causar efectos secundarios sobre tejidos sanos adyacentes, entre los que se encuentra la toxicidad pulmonar ocasionando neumonitis aguda, fibrosis tardía y daño en la barrera hemato-pulmonar, lo que puede disminuir la calidad de vida de las pacientes. (39)

Es por ello por lo que en este estudio se evaluaron las características de 139 pacientes con cáncer de mama tratadas con radioterapia, encontrando que la edad de las pacientes estudiadas va de 44 a 75 años, con un promedio de 58 años, con lo que fue posible crear 4 grupos de edad, el primero de 44 a 50 años con 46 pacientes, un segundo grupo con 34 pacientes que van de 51 a 56 años, un tercero que va de 57 a 62 años, formado por 41 pacientes y el último de 69 a 75 años con 34 pacientes.

Por lo que, podemos observar que los grupos con mayor número de pacientes van de los 44 a los 50 años y de los 57 a los 62 años. Esto corresponde con las edades de los casos de cáncer de mama reportados por el gobierno de México, que reporta que la edad promedio en que se presentan la mayor incidencia de los casos es de 54.9 años, registrando que el 45% de los casos están en el grupo de 50 a 59 años. (40)

El estadio clínico más frecuentes entre las pacientes analizadas fue el IV, el cual es el estadio metastásico, en el que el tumor pude tener cualquier tamaño y se ha diseminado a otros órganos, en 65 pacientes, mientras que en 53 de ellas se encontró el estadio IIIB, en el que el tumor se ha diseminado a la pared torácica, en donde puede diseminarse a un máximo de 9 ganglios linfáticos mamarios

internos o axilares; lo cual nos indica que en la mayoría de los casos, la neoplasia de la muestra de nuestro estudio, ha sido diagnosticado en estadios muy avanzados.(4)

Respecto al esquema de tratamiento con radioterapia, el más comúnmente utilizado fue el de 42.56 Gy en 16 dosis, el cual es un tratamiento hipofraccionado que tiene un buen control local sin mayores toxicidades con un menor tiempo de tratamiento, acorde a lo reportado por Calles Andrés en 2019. (41)

Sin embargo, se ha observado que las opacidades pulmonares se desarrollaron más frecuentemente en esquemas en los que existen áreas que reciben más de 40 Gy, por lo que es posible correlacionar la cantidad de radiación con la aparición de lesiones mencionado por Hanania en 2019. (42)

Ahora bien, las complicaciones asociadas a radioterapia en pulmón pueden ser consideradas bajas, ya que solo en el 32% de la muestra se encontró algún tipo de complicación, mientras que el 68% puede considerarse normal, esto implica que el hipofraccionamiento y la forma en la que se está llevando a cabo la radioterapia han sido bastante seguras para la población sometida a este tratamiento. (42)

En cuanto a los tipos de complicaciones encontradas, están directamente relacionadas con el tiempo de evolución. A menor tiempo de evolución se encontraron lesiones menores, así para los 2 meses se encontraron lesiones tipo vidrio esmerilado y/o engrosamiento de tabiques interlobulillares; alrededor de los 6 meses consolidaciones; para los 13 meses, bronquiectasias por tracción y pérdida significativa del volumen pulmonar, y finalmente a los 13 meses y medio, atelectasias por cicatrización o bandas lineales de fibrosis, lo cual se encuentra en concordancia con lo descrito por Arroyo-Hernández en 2021. (25)

Esto puede estar relacionado con el hecho de que las afecciones en el pulmón se desarrollan a partir de las 4 semanas posterior a la terapia fraccionada, en donde

se pueden observar opacidad pulmonar antes de completar la radiación; mientras que la fibrosis pulmonar por radioterapia ocurre en un intervalo posterior después de completar la radioterapia (42)

En el caso de las lesiones, la más común fue atelectasia por cicatrización o bandas lineales de fibrosis, definida como un colapso del tejido pulmonar con pérdida de volumen, que podría tener una repercusión en el estado de las pacientes al presentarse sintomatología de disnea e intolerancia a la actividad física y al ejercicio. (43)

En segundo lugar, se encuentran el vidrio esmerilado y/o engrosamiento de tabiques interlobulillares, que implica una mayor densidad dentro del pulmón, porque algo está ocupando parcialmente los espacios de aire dentro de los pulmones, generalmente por el engrosamiento de las paredes alveolares. Con menor proporción se encontraron las lesiones más complicadas, patrón en empedrado y consolidaciones, que implican una reducción mayor del volumen pulmonar. (44)

En relación con el área donde se encuentran las lesiones, la mayoría se encontraron limitadas a segmentos anteriores del pulmón, lo cual corresponde al área donde este órgano estaría recibiendo la radiación. Aunque en un 3% de las pacientes se observaron lesiones con distribución lobar o difusa, es decir que en la TC se observan opacidades en uno o más lóbulos pulmonares; lo cual podría ser debido a una mayor sensibilidad de las células pulmonares a la radiación, ya que en estos casos las lesiones fueron consolidaciones y vidrio esmerilado, lo cual es un patrón relacionado con neumonía organizada por radioterapia. (45)

Ahora bien, cuando se compara el patrón tomográfico entre los distintos grupos de edad es evidente que a mayor edad existen mayores posibilidades de encontrar alguna lesión, lo cual concuerda con lo reportado por Martínez Sánchez y colaboradores en 2021, quienes encontraron que entre los factores de riesgo para

el desarrollo de complicaciones post-radioterapia dependientes del paciente esta una edad mayor a 50 años. (46)

Cabe destacar que en el grupo de 70 a 75 años la mayoría de las pacientes (42%) mostraron un patrón modificado de fibrosis por radiación, el cual fue menor (11%) en el grupo de 61 a 69 años y no se encontró en el resto de los grupos etarios, lo cual puede estar relacionado con lo informado por Rahi y colaboradores en 2021, quienes informan que los pacientes de mayor edad presentan más comorbilidades, y un estado funcional más bajo, con una reserva cardiopulmonar más baja que los pacientes más jóvenes. (38)

De forma muy interesante, en el grupo de 51 a 60 años solo se encontraron patrones relacionados con neumonitis en fase temprana y patrones convencionales de fibrosis, los cuales son considerados de menor riesgo. Esto nos indicaría que, a menor edad, el riesgo de tener lesiones pulmonares relacionadas con la radioterapia para el tratamiento del cáncer de mama es menor. (38)

Ahora bien, el esquema de radioterapia también tiene un efecto significativo en la formación de lesiones. A mayor dosis de Gy que recibe la paciente existe un mayor riesgo de generar lesiones en pulmón. Esto es consistente con lo reportado por Hanania y colaboradores en 2019, quienes mencionan que existe una correlación entre la incidencia de neumonitis y dosis altas de irradiación, Existiendo, además más variedad de lesiones a mayor dosis de radiación. (42)

Finalmente, el estadio clínico del cáncer de mama también es un factor importante en el desarrollo de lesiones en pulmón posterior a radioterapia, pudiendo observar que en el estadio IIIA todas las pacientes tienen un patrón de TC normal; mientras que en los estadios IIIB, IIIC y IV se observan lesiones por encima del 60% de las pacientes, siendo mayor en el estadio IV.

Al presentarse estadios más avanzados, con implicación de mayor cantidad de cadenas ganglionares, se considera como un factor de alto riesgo de recurrencia locorregional y en este caso; además de administrarse solo la irradiación total de la glándula mamaria, también se administra radioterapia en pared torácica, cadenas ganglionares axilares, supraclavicular e infraclavicular y cadena mamaria interna, resultando en una mayor extensión de irradiación al parénquima pulmonar subyacente (4).

Esto último podría estar relacionado con lo comentado por Rahi y colaboradores en 2021, quienes comentan que cuanto mayor sea el volumen pulmonar irradiado mayor será el riesgo de desarrollar enfermedad pulmonar asociada a radioterapia. (38)

CONCLUSIÓN

En el Hospital General Eduardo Vázquez N., durante enero de 2021 a mayo de 2023 se tomó una muestra de 139 expedientes de pacientes tratadas con radioterapia 3D-CRT, para el manejo de cáncer de mama, para evaluar el daño pulmonar debido a este tratamiento. De esta muestra, se encontró que el 68% de las pacientes no tuvieron ninguna complicación por la radioterapia, lo que nos indica que la mayoría de estas pacientes han sido tratadas con adecuada planeación en su manejo de radioterapia.

Del 33% restante, en donde si existen complicaciones pulmonares derivadas de la radioterapia se pudo observar que la mayoría se encuentran en los grupos de mayor edad, con estadios del cáncer de mama más avanzados y fueron sometidas a dosis mayores de radiación, por lo que estas tres características podrían ser consideradas los principales factores de riesgo en el caso de tratamiento con radioterapia.

Respecto a la edad de los pacientes la mayor incidencia de hallazgos radica entre personas de 44 a 62 años. El estadio clínico más frecuente fue el IV y el IIIB.

El esquema de radioterapia más frecuentemente empleado en la muestra fue de 42.56 Gy/16. El esquema de radioterapia con mayor cantidad de pacientes que presentaron datos tomográficos de enfermedad pulmonar inducida por radioterapia fue de 60 Gy/ 20, correspondiente al esquema con "Boost de 10 Gy".

Los hallazgos tomográficos identificados en relación con enfermedad pulmonar inducida por radioterapia fueron: Vidrio esmerilado y/o con engrosamiento de tabiques interlobulillares, patrón en empedrado, consolidaciones, atelectasias por cicatrización o bandas lineales de fibrosis, bronquiectasias por tracción y pérdida significativa de volumen pulmonar. El tipo de lesión más frecuente fue la presencia

de bandas lineales de fibrosis y atelectasias por cicatrización, correspondiendo a hallazgos tardíos.

En 29% de los casos las manifestaciones tomográficas se encontraban delimitadas focal y subyacentemente a la zona anatómica de irradiación; y solo el 3% de los casos, los hallazgos se encontraron con distribuciones más difusas, o lobares.

Los hallazgos tomográficos fueron categorizados en patrones radiológicos, de la siguiente manera: Relacionado con neumonitis en fase temprana, neumonía organizada por radioterapia, patrón convencional o cicatricial y patrón modificado de fibrosis por radiación.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente proyecto de investigación se someterá a evaluación por los Comités Locales de Investigación y Bioética en Salud para su valoración y aceptación.

Se tomará en consideración el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de investigación para la salud en su artículo 17, que lo clasifica como **sin riesgo** puesto que se obtendrá la información de expedientes y es por tanto un estudio retrospectivo.

Este proyecto también se apega a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Que establece los Principios Éticos para las investigaciones Médicas en Seres Humano, adaptada por la 8° Asamblea Médica Mundial, Helsinki Finlandia en junio de 1964.

Así como a la última enmienda hecha por la última en la Asamblea General en octubre 2013, y a la Declaración de Taipei sobre las consideraciones éticas sobre las bases de datos de salud y los biobancos que complementa oficialmente a la Declaración de Helsinki desde el 2016; de acuerdo con lo reportado por la Asamblea Médica Mundial.

Se hará uso correcto de los datos y se mantendrá absoluta confidencialidad de estos. Esto de acuerdo con la Ley Federal de Protección de Datos Personales, a la NOM-004-SSA3-2012, Del expediente clínico (apartados 5.4, 5.5 y 5.7).

Se solicita dispensa del consentimiento informado con base en el punto 10 de las pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la investigación en salud con seres humanos, elaboradas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas en colaboración con la Organización Mundial de la Salud.

Secretaría de Salud
Gobierno de Puebla

SERVICIOS DE SALUD DEL ESTADO DE PUEBLA
DIRECCIÓN DE ATENCIÓN A LA SALUD
HOSPITAL GENERAL DR. EDUARDO VÁZQUEZ NAVARRO
No. DE LICENCIA SANITARIA 3061140266

HOSPITAL GENERAL DE PUEBLA

Puebla, Pue. 2 de enero de 2024.

C. Adriana Denise Juárez Carmona

Por medio de la presente le envió un cordial saludo, al mismo tiempo le informó sobre el dictamen de su protocolo titulado:

Hallazgos tomográficos de enfermedad pulmonar inducida por radioterapia en pacientes tratadas por cáncer de mama en el Hospital General Eduardo Vázquez N.

Siendo el siguiente:

APROBADO.

Asignando el siguiente número de registro: 1/CEI/AUT/2024

Sin más por el momento se despide de usted.

Gobierno de Puebla
Comité de Ética e Investigación

ATENTAMENTE.

DR. JUAN ALBERTO CARRASCO VILLANUEVA.

PRESIDENTE COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Recursos materiales

- Se requiere de impresora, hojas, copias, lápices, borradores y carpetas de expedientes clínicos.

Recursos humanos

- Investigador principal: Dra. Adriana Denise Juárez Carmona
- Asesor experto: Dra. Martha Eugenia Carazo Contreras.
- Asesor metodológico: Dra. Sandra Maldonado Castañeda.

Recursos financieros

La papelería será proporcionada por los investigadores y no se requiere inversión financiera adicional por parte de la institución, ya que se emplearán los recursos con los que se cuenta actualmente.

Factibilidad

Este estudio se puede llevar a cabo porque se tiene el acceso a pacientes en volumen suficiente, se requiere de inversión mínima, y se tiene la capacidad técnica para llevarlo a cabo.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

A continuación, se presenta el cronograma de actividades.

Tabla 11. Cronograma de actividades

	Febrero - Junio 2021			Julio - Diciembre 2021			Enero 2022			Febrero-2022 - Junio 2023			Agosto 2023			
1.- Búsqueda bibliográfica	R	R	R													
2.- Diseño del protocolo				R	R	R										
3.- Aprobación del protocolo							R	R	R							
4.- Ejecución del protocolo y recolección de datos										R	R	R				
5.- Análisis de datos y elaboración de tesis													R	R	R	R

R= Realizado

P= Pendiente

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Elmi A, McDonald ES, Mankoff D. Imaging tumor proliferation in breast cancer. PET Clin [Internet]. 2018;13(3):445–57. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.cpet.2018.02.007
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin [Internet]. 2021;71(3):209–49. Disponible en: http://dx.doi.org/10.3322/caac.21660
3. Alkabban FM, Ferguson T. Breast Cancer. StatPearls Publishing; 2022. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482286/
4. Cárdenas-Sánchez J B-RJE. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario [Internet]. Colima; 2023 [citado el 4 de enero de 2024]. Disponible en: http://consensocancermamario.com/documentos/FOLLETO_CONSENSO_DE_CANCER_DE_MAMA_10aRev2023a.PDF
5. Pérez-Rodríguez G. Prevalencia de subtipos por inmunohistoquímica del cáncer de mama en pacientes del Hospital General Regional 72, Instituto Mexicano del Seguro Social. Cir Cir [Internet]. 2015;83(3):193–8. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.circir.2015.05.003
6. Plichta JK, Campbell BM, Mittendorf EA, Hwang ES. Anatomy and breast cancer staging. Surg Oncol Clin N Am [Internet]. 2018;27(1):51–67. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.soc.2017.07.010
7. Stewart AJ, Khan AJ, Devlin PM. Partial breast irradiation: a review of techniques and indications. Br J Radiol [Internet]. 2010;83(989):369–78. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1259/bjr/11505970
8. McDougall IR. Systemic radiation therapy with unsealed radionuclides. Semin Radiat Oncol [Internet]. 2000;10(2):94–102. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/s1053-4296(00)80046-6
9. Benveniste MF, Gomez D, Carter BW, Betancourt Cuellar SL, Shroff GS, Benveniste APA, et al. Recognizing radiation therapy–related complications in

the chest. Radiographics [Internet]. 2019;39(2):344–66. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1148/rg.2019180061

10. Lei RY, Leonard CE, Howell KT, Henkenberns PL, Johnson TK, Hobart TL, et al. Four-year clinical update from a prospective trial of accelerated partial breast intensity-modulated radiotherapy (APBIMRT). Breast Cancer Res Treat [Internet]. 2013;140(1):119–33. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/s10549-013-2623-x
11. Uchiyama Y, Morita K. Three-dimensional conformal radiotherapy with multi-leaf collimator. Igaku Butsuri [Internet]. 2001 [citado el 5 de enero de 2024];21(1). Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12766311/
12. Hartford AC, Galvin JM, Beyer DC, Eichler TJ, Ibbott GS, Kavanagh B, et al. American college of radiology (ACR) and American society for radiation oncology (ASTRO) practice guideline for intensity-modulated radiation therapy (IMRT). Am J Clin Oncol [Internet]. 2012;35(6):612–7. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1097/coc.0b013e31826e0515
13. Chao ST, Dad LK, Dawson LA, Desai NB, Pacella M, Rengan R, et al. ACR–ASTRO Practice Parameter for the Performance of Stereotactic Body Radiation Therapy. Am J Clin Oncol [Internet]. 2020;43(8):545–52. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1097/coc.0000000000000706
14. Shih HA, Rengan R, Apisarnthanarax S, Cheng C-W, Daartz J, DeLaney TF, et al. ACR–ASTRO practice parameter for the performance of proton beam radiation therapy. Am J Clin Oncol [Internet]. 2020;43(3):149–59. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1097/coc.0000000000000672
15. Baskar R, Lee KA, Yeo R, Yeoh K-W. Cancer and radiation therapy: Current advances and future directions. Int J Med Sci [Internet]. 2012 [citado el 4 de enero de 2024];9(3):193–9. Disponible en: https://www.medsci.org/v09p0193.htm
16. Liu Y-P, Zheng C-C, Huang Y-N, He M-L, Xu WW, Li B. Molecular mechanisms of chemo- and radiotherapy resistance and the potential implications for cancer treatment. MedComm [Internet]. 2021;2(3):315–40. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1002/mco2.55

17. Montero A, Ciérvide R. Preoperative radio(chemo)therapy in breast cancer: Time to switch the perspective? 2022;29. Disponible en: http://dx.doi.org/10.3390/curroncol29120768
18. Korzets Y, Levitas D, Grubstein A, Corn BW, Amir E, Goldvaser H. Efficacy and safety of the addition of internal mammary irradiation to standard adjuvant radiation in early-stage breast cancer: A systematic review and meta-analysis. Curr Oncol [Internet]. 2022;29(9):6657–73. Disponible en: http://dx.doi.org/10.3390/curroncol29090523
19. Njeh CF, Saunders MW, Langton CM. Accelerated Partial Breast Irradiation (APBI): A review of available techniques. Radiat Oncol [Internet]. 2010;5(1). Disponible en: http://dx.doi.org/10.1186/1748-717x-5-90
20. Kim CS, Algan O. Radiation therapy for early-stage breast cancer. StatPearls 2023 [citado el 4 de enero de 2024]; Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459174/
21. Whelan TJ, Olivotto IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, Nabid A, et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. N Engl J Med [Internet]. 2015;373(4):307–16. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1415340
22. Stone HB, Coleman CN, Anscher MS, McBride WH. Effects of radiation on normal tissue: consequences and mechanisms. Lancet Oncol [Internet]. 2003;4(9):529–36. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(03)01191-4
23. Benveniste MFK, Welsh J, Godoy MCB, Betancourt SL, Mawlawi OR, Munden RF. New era of radiotherapy: An update in radiation-induced lung disease. Clin Radiol [Internet]. 2013;68(6):e275–90. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.crad.2013.01.013
24. Giuranno L, Ient J, De Ruysscher D, Vooijs MA. Radiation-induced lung injury (RILI). Front Oncol [Internet]. 2019;9. Disponible en: http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2019.00877
25. Arroyo-Hernández M, Maldonado F, Lozano-Ruiz F, Muñoz-Montaño W, Nuñez-Baez M, Arrieta O. Radiation-induced lung injury: current evidence. BMC Pulm

Med [Internet]. 2021;21(1). Disponible en: http://dx.doi.org/10.1186/s12890-020-01376-4

26. Yan Y, Fu J, Kowalchuk RO, Wright CM, Zhang R, Li X, et al. Exploration of radiation-induced lung injury, from mechanism to treatment: a narrative review. Transl Lung Cancer Res [Internet]. 2022;11(2):307–22. Disponible en: http://dx.doi.org/10.21037/tlcr-22-108
27. Chen AM, Harris JP, Gan M, Nabar R, Tjoa T, Haidar YM, et al. Posttreatment surveillance imaging after radiation for head and neck cancer. JAMA Netw Open [Internet]. 2023;6(11):e2342825. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.42825
28. Konkol M, Śniatała P, Milecki P. Radiation-induced lung injury — what do we know in the era of modern radiotherapy? Rep Pract Oncol Radiother [Internet]. 2022; Disponible en: http://dx.doi.org/10.5603/rpor.a2022.0046
29. Epler GR, Colby TV, McLoud TC, Carrington CB, Gaensler EA. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. N Engl J Med [Internet]. 1985 [citado el 4 de enero de 2024];312(3):152–8. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3965933/
30. Benveniste MF, Gomez D, Viswanathan C, Shroff GS, Betancourt Cuellar SL, Carter BW, et al. Lung cancer: Posttreatment imaging: Radiation therapy and imaging findings. J Thorac Imaging [Internet]. 2017;32(5):288–99. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1097/rti.0000000000000293
31. Ando S de M, Fonseca EKUN, Frassei J dos S, Farias L de PG de, Neves YCS, Chate RC, et al. The role of the radiologist in the assessment of thoracic changes after radiotherapy. Radiol Bras [Internet]. 2021;54(4):265–9. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1590/0100-3984.2020.0070
32. Käsmann L, Dietrich A, Staab-Weijnitz CA, Manapov F, Behr J, Rimner A, et al. Radiation-induced lung toxicity – cellular and molecular mechanisms of pathogenesis, management, and literature review. Radiat Oncol [Internet]. 2020;15(1). Disponible en: http://dx.doi.org/10.1186/s13014-020-01654-9
33. Koenig TR, Munden RF, Erasmus JJ, Sabloff BS, Gladish GW, Komaki R, et al. Radiation injury of the lung after three-dimensional conformal radiation therapy.

AJR Am J Roentgenol [Internet]. 2002;178(6):1383–8. Disponible en: http://dx.doi.org/10.2214/ajr.178.6.1781383

34. Iyer R. Radiation injury: imaging findings in the chest, abdomen and pelvis after therapeutic radiation. Cancer Imaging [Internet]. 2006;6(Special Issue A):S131–9. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1102/1470-7330.2006.9095
35. Strange TA, Erasmus LT, Ahuja J, Agrawal R, Shroff GS, Truong MT, et al. Spectrum of imaging patterns of lung cancer following radiation therapy. Diagnostics (Basel) [Internet]. 2023;13(20):3283. Disponible en: http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics13203283
36. Giridhar P, Mallick S, Rath GK, Julka PK. Radiation induced lung injury: Prediction, assessment and management. Asian Pac J Cancer Prev [Internet]. 2015;16(7):2613–7. Disponible en: http://dx.doi.org/10.7314/apjcp.2015.16.7.2613
37. Button BM, Button B. Structure and function of the mucus clearance system of the lung. Cold Spring Harb Perspect Med [Internet]. 2013;3(8):a009720–a009720. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a009720
38. Rahi MS, Parekh J, Pednekar P, Parmar G, Abraham S, Nasir S, et al. Radiation-induced lung injury—current perspectives and management. Clin Pract [Internet]. 2021;11(3):410–29. Disponible en: http://dx.doi.org/10.3390/clinpract11030056
39. Valverde-Ampai W, Palma-Rozas G, Conei D, Marzuca-Nassr GN, Medina-González P, Escobar-Cabello M, et al. Efectos del tratamiento con quimioterapia y radioterapia concomitante sobre los volúmenes pulmonares en mujeres con cáncer de mama en Talca, Chile. Rev Fac Med Univ Nac Colomb [Internet]. 2020 [citado el 8 de enero de 2024];68(2):222–8. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-00112020000200222
40. Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva. Información Estadística Cáncer de Mama [Internet]. gob.mx. [citado el 8 de enero de 2024]. Disponible en: https://www.gob.mx/salud%7Ccnegsr/acciones-y-programas/informacion-estadistica-cancer-de-mama

41. Calles Andrés D, Borge LM, Thais R. Dosis radiobiológica efectiva en cáncer de mama estadios iniciales tratados con radioterapia hipofraccionada. 2019 [citado el 8 de enero de 2024]. Disponible en: https://www.imbiomed.com.mx/articulo.php?id=116067
42. Hanania AN, Mainwaring W, Ghebre YT, Hanania NA, Ludwig M. Radiation-induced lung injury. Chest [Internet]. 2019 [citado el 8 de enero de 2024];156(1):150–62. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30998908/
43. Valdeón M, Lourdes M. Fatiga asociada a toxicidad pulmonar tras radioterapia en cáncer de mama. Estudio transversal descriptivo observacional [Internet]. e_BUAH. Biblioteca digital Universidad de Alcalá; 2020 [citado el 8 de enero de 2024]. Disponible en: https://ebuah.uah.es/dspace/handle/10017/50111
44. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner society: Glossary of terms for thoracic imaging. Radiology [Internet]. 2008;246(3):697–722. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2462070712
45. Kano A, Ujita M, Kobayashi M, Sunakawa Y, Shirahama J, Harada T, et al. Radiographic and CT features of radiation-induced organizing pneumonia syndrome after breast-conserving therapy. Jpn J Radiol [Internet]. 2012;30(2):128–36. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/s11604-011-0024-9
46. Martínez Sánchez R, Pinilla Fernández I, Rueda Monago M, Fernández Gómez S, Relaño Mesa M, Fernández Trejo P. Cambios torácidos tras radioterapia. Patrones radiológicos típicos y principales complicaciones asociadas. Sociedad Española de Radiología Médica. 2021; 35 congreso.

ANEXOS

ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

"Complicaciones de radioterapia en pacientes con cáncer de mama atendidos en el Hospital General Eduardo Vázquez de Puebla"

Número de expediente: _____ Edad: _____ años

Estadio clínico ( ) Estadio I ( ) Estadio IIA ( ) Estadio IIB ( ) Estadio IIA ( ) Estadio IIIA ( ) Estadio IIIB ( ) Estadio IIIC ( ) Estadio IV **Dosis total y número de sesiones de radioterapia** _____/_____ **Fecha de finalización de radioterapia** _____ **Fecha de adquisición de estudio tomográfico posterior a radioterapia** _____ **Tiempo transcurrido entre finalización de radioterapia y estudio tomográfico** _____ meses	**Complicación de radioterapia** ( ) Si ( ) No **Hallazgos tomográficos** ( ) Ninguna ( ) Consolidaciones ( ) Patrón de empedrado ( ) Vidrio deslustrado ( ) Engrosamientos del intersticio interlobulillar ( ) Patrón de empedrado ( )Bronquiectasias por tracción ( )Pérdida de volumen pulmonar ( )Atelectasias por cicatrización ( )Bandas lineales de fibrosis Otra:_____ **Distribución** ( )Difusa ( )Focal

	Patrón tomográfico: ( )Relacionado con neumonitis en fase temprana ( )Relacionado con neumonía organizada por radioterapia ( )Patrón modificado de fibrosis por radiación ( )Patrón convencional o cicatricial de fibrosis por radioterapia ( )Normal

IDENTIFICACIÓN DEL PROYECTO

1. TÍTULO

“Hallazgos Tomográficos de Enfermedad Pulmonar Inducida por Radioterapia en Pacientes Tratadas por Cáncer de Mama en Hospital General Eduardo Vázquez N.”

2. NOMBRE DEL TESISTA

Adriana Denise Juárez Carmona

3. ADSCRIPCIÓN DEL TESISTA

a. UNIDAD

Hospital General de Puebla Eduardo Vázquez N.

b. DEPARTAMENTO

Radiología e imagen

c. SERVICIO

Radiología e imagen

2. SEDE DE LA INVESTIGACIÓN

a. INSTITUCIÓN

Hospital General de Puebla, Secretaría de Salud.

b. UNIDAD

Radiología

c. SERVICIO

Radiología e Imagen