



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Instituto Nacional de Cancerología

Curso de Especialidad en Radio Oncología

**“RADIOTERAPIA ULTRAHIPOFRACCIONADA ADYUVANTE EN
CÁNCER DE MAMA TEMPRANO”**

TESIS

Que para obtener el título de:

Especialista en Radio oncología

Presenta:

Dra. Eugenia Méndez Calderillo

Director de Tesis:

Dr. Carlos Sebastián Wilbert Gamboa Vignolle

Ciudad de México, 2022.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE DE CONTENIDO

I. MARCO TEÓRICO	4
II. JUSTIFICACIÓN	23
III. PREGUNTA DE LA INVESTIGACIÓN	24
IV. HIPÓTESIS	24
V. OBJETIVOS	25
1. Objetivo general	25
2. Objetivo secundario	25
VI. MATERIAL Y MÉTODOS	26
1. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	26
1.1 Planificación de tratamiento.....	26
1.2 Delineación de volúmenes de tratamiento.....	29
1.3 Técnica de tratamiento- arreglo de campos.....	29
1.4 Planificación y dosimetría	30
1.5 Aseguramiento de la calidad en el otorgamiento del tratamiento.	31
1.6 Seguimiento.....	31
2. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA.....	33
3. DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	34
VII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	36
Análisis descriptivo de frecuencias, media, mediana, moda.	36
1. TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	36

2. DOSIMETRÍA.....	36
VIII. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD	37
IX. RESULTADOS	38
1.Tratamientos.....	39
1.1 Neoadyuvancia	39
1.2 Cirugía.....	40
1.3 Radioterapia.....	40
2. Dosimetría.....	41
2.1 Cumplimiento de los objetivos dosimétricos	41
3. Duración del tratamiento.	43
4. Seguimiento	45
5. Toxicidad	45
X. DISCUSIÓN	48
XI. CONCLUSIONES.....	52
XII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	53
XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54

I. MARCO TEÓRICO

1.1 Epidemiología

Según la Organización Mundial de la Salud, en 2020 el cáncer de mama tuvo la incidencia más alta con 2.2 millones de casos nuevos. Causó 685,000 defunciones ocupando el primer lugar de mortalidad por cáncer en la mujer [1].

El Instituto Nacional del Cáncer de USA, basado en el estudio SEER 2012-2018, estimó que 12.9% de las mujeres en USA padecerá cáncer de mama en algún momento de su vida. En 2021 los casos nuevos de cáncer de mama fueron 281,550 (14.8% del total) ocupando el primer lugar de incidencia en cáncer. La tasa anual de casos nuevos de cáncer de mama fue 129.1 por 100.000 mujeres [2].

Durante 40 años en USA, la tasa anual de incidencia de cáncer de mama aumentó paulatinamente. En 1978 fue 100.59, en 2018 fue 133. Simultáneamente la tasa de mortalidad declinó; en 1978 fue 31.7 y en 2018 fue 19.7; es decir 12 (37.82%) defunciones menos por cada 100.000 mujeres [2].

En los años 2014-2018, el porcentaje de casos nuevos por grupos etarios fue: 10.1% para 20-44 años; 19.2% para 45-54; 25.6% para 55-64; 26% para 65-74; 13.7% para 75-84; 5.4% para >84 años. La mediana de edad al diagnóstico fue 63 años. Durante el mismo período, la mortalidad por grupos etarios fue: 11.6%, para 45 y 54 años; 21.3% para 55-64; 24.1% para 65-74 y 17.3% para >84 años. La mediana de edad a la defunción fue 69 años [2].

En USA, la supervivencia relativa a 5 años en etapas clínicas definidas como: localizada, regional y distante, es 63%, 29% y 6% respectivamente.

La supervivencia relativa del cáncer de mama a 5 años que en el período 1975-1981 fue 75%, para 2011-2017 fue 90.3%; es decir, aumentó 15.3% . El aumento puede ser por un mejor conocimiento de la conducta biológica de la enfermedad; por las campañas de tamizaje que causan migración diagnóstica hacia etapas clínicas tempranas; por los avances en el diagnóstico histopatológico, genético y molecular; y por los logros en el tratamiento del cáncer mamario [2].

La American Cancer Society estima que para el año 2022 habrá 287,850 casos nuevos de cáncer de mama en la mujer, correspondientes al 31% de todos los casos nuevos de cáncer femenino, y ocupará el primer lugar independientemente del género. Por otra parte, se estima que el número de muertes causadas por cáncer de mama femenino será 43,250; solo será superado por el cáncer de bronquios y pulmón en la mujer (61,360) y en el hombre (68,820) [3].

Según el Instituto Nacional de Geografía e Informática (INEGI), en México en 2019 se registraron 15,286 casos nuevos de cáncer de mama en la población de 20 años o más, de estos, 15,119 ocurrieron en mujeres. Durante la década 2010-2019, la tasa anual de incidencia de casos nuevos por cada 100,000 mujeres aumentó de 22.98 a 35.24, es decir, 12.26 (53.35%) casos más. En 2019 la tasa de casos nuevos por cada 100 000 mujeres de 20-24 años fue de 1.86; para las de 60-64 años fue 104.5 [4].

En 2020, el cáncer causó en México 97,276 defunciones; 49,377 ocurrieron en mujeres; y el cáncer de mama ocasionó 7,875 (18% del total) siendo la primera causa de muerte por cáncer en la mujer [5].

En el año 2020, la tasa de mortalidad por cáncer de mama por 100,000 mujeres aumentó según la edad; en las de 20-24 años fue 0.64; en las de 30-44 fue 7.09; en las de 45-59 fue 26.79 y en las de 60 y más fue 49.08 [4]. Durante la década 2010-2019 la mortalidad por cáncer de mama aumentó 43.4%, ya que pasó de 5,062 a 7,527 defunciones [5].

Los datos de USA y de la República Mexicana ejemplifican que en los países con alto índice de desarrollo humano (AIDH), el aumento de las tasas de incidencia del cáncer de mama se acompaña de disminución en la mortalidad, pero en los países en “transición” hacia un AIDH, el aumento de las tasas de incidencia del cáncer de mama va emparejado con aumento en la mortalidad [7]. Por otra parte, en USA el porcentaje de diagnóstico en etapa clínica temprana o localizada y en etapa localmente avanzada o regional es 63% y 29% respectivamente [2]. Según el seguro popular, en México en 2015 los porcentajes para las mismas etapas clínicas fueron 30.8% y 55.9% respectivamente.

El 10.5% de casos se diagnostican en etapa metastática [6].

1.2 Factores de riesgo

El cáncer de mama en su mayoría es esporádico (90%) y sólo alrededor de 10% tiene mutaciones genéticas hereditarias. El principal factor de riesgo es ser mujer, y éste aumenta a partir de los 40 años de edad. Los factores de mayor impacto son: el antecedente directo de cáncer de mama en la madre, hermana o hija; la presencia de mutaciones en los genes BRCA 1 y BRCA 2; haber presentado en biopsia de tejido mamario alguna lesión con atipias citológicas (hiperplasia ductal o lobulillar atípicas); tener un periodo de exposición hormonal prolongado (menarca temprana y menopausia tardía).

Otros son consecuencia médica (iatrogénicos) como radioterapia al tórax en la infancia o adolescencia, o haber recibido en la perimenopausia o postmenopausia terapia hormonal de reemplazo por más de 5 años. Recientemente se ha incluido a la alta densidad mamaria (tipo C o D) en la mastografía como otro factor de riesgo [6].

Casi todos los factores antes mencionados no son modificables y aumentan al doble o triple el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Los dependientes del estilo de vida como paridad tardía o nuliparidad, ausencia de lactancia, obesidad, sedentarismo, ingesta prolongada de hormonales, alcohol o tabaco son modificables [6]. La obesidad es el factor más importante, ya que las mujeres obesas postmenopáusicas poseen un riesgo mayor de padecer cáncer de mama comparativamente con las no obesas, esto puede deberse a niveles altos de estrógenos circulantes. También las supervivientes de cáncer de mama obesas tienen un riesgo mayor de recurrencia o de segundos primarios [8, 9,10,11].

El cáncer de mama en los hombres es raro y contabiliza casi 1% de los casos. Los principales factores de riesgo incluyen trastornos clínicos que conllevan desequilibrios hormonales (especialmente ginecomastia y cirrosis), exposición a la radiación, antecedentes familiares positivos y predisposición genética [12].

1.3 Estadificación

La novena revisión del consenso mexicano de cáncer de mama [6] recomienda que el estadio de la enfermedad debe ser evaluado de acuerdo con la 8va edición del sistema de estadificación TNM del AJCC, ya que tal edición presenta modificaciones trascendentes con respecto a la edición previa [13,14].

Dada la estructura y miras de la presente tesis no es conveniente tratar las modificaciones “in extenso” y nos permitimos para una información detallada referenciar las ligas electrónicas de plataformas que el mismo consenso recomienda [13,14].

1.4 Principios de tratamiento del cáncer de mama.

En este capítulo no se pretende tratar el tema extensamente, sin embargo, se describen logros fundamentales para el avance del tratamiento del cáncer de mama en general y particularmente algunos que condujeron al tratamiento conservador del cáncer de mama; también a la radioterapia hipofraccionada y finalmente a la ultrahipofraccionada.

1.4.1 Aspectos históricos

Desde el año 1907, Halsted privilegió el control quirúrgico locoregional de la enfermedad al materializar la mastectomía radical que lleva su nombre, procedimiento que extirpa la glándula mamaria, ambos músculos pectorales y los ganglios axilares (GAX) [15]. En 1948, Patey ideó la mastectomía radical modificada que conserva el pectoral mayor [16]. En 1972, Madden modificó la mastectomía radical para conservar ambos pectorales [17]. En 1953, McWhirter usó radioterapia (RT) pre o posoperatoria en mama o lecho quirúrgico más RT en GAX y región supraclavicular en pacientes que se operarían con mastectomía simple . El ensayo clínico aleatorizado (ECA) correspondiente a CFM, poliquimioterapia segura y eficaz [19] marcó un hito en el campo de la terapia sistémica que devino en el impresionante desarrollo actual de la misma. En el último tercio del siglo XX, los ensayos clínicos aleatorizados (ECAS) dieron sentido científico a la investigación del tratamiento del cáncer de mama [18].

1.4.2 Tratamiento conservador del cáncer de mama invasor en etapas clínicas tempranas: ECAS.

El NSABP B-04, aleatorizó mujeres con cáncer de mama operable c N0 para que un tercio de ellas recibiera mastectomía radical Halsted, más disección de ganglios axilares (DGAX), otro tercio para mastectomía total más RT posoperatoria con fraccionamiento estándar convencional (FES) de 50 Gy/25 fracciones (Fxs)/ 5 semanas, y el tercio restante se trató con mastectomía total; cuando los GAX eran patológicamente positivos se completaba la DGAX [20].

En pacientes con GAX clínicamente positivos comparó mastectomía radical Halsted Vs. mastectomía total sin DGAX más RT con FES más boost de 10 Gy/5 Fxs. Ninguna paciente recibió terapia sistémica adyuvante. A 25 años de seguimiento, no hubo diferencia significativa entre grupos respecto a supervivencia global, libre de enfermedad, libre de enfermedad a distancia y libre de recurrencia [20].

El NSABP B-06 asignó aleatoriamente mujeres con EC I-II con tumores ≤ 4 cm a tres tratamientos; uno consistió en tumorectomía más DGAX niveles 1 y 2; el segundo agregó RT posoperatoria en la mama con FES, sin boost; el tercero fue mastectomía total más resección en bloque de los GAX con el tumor. Todas las pacientes con GAX positivos recibieron quimioterapia. La finalidad de estudio fue saber si los 2 primeros tratamientos eran tan eficaces como el tercero. A 20 años de seguimiento, no hubo diferencia significativa en supervivencia global, libre de enfermedad y libre de enfermedad a distancia. La recurrencia local del primer tratamiento fue 32.9% vs. 14.3% para el segundo tratamiento. El estudio concluyó que, en pacientes con márgenes quirúrgicos sin tumor, el segundo tratamiento es el apropiado [21].

En Italia, en pacientes con cáncer de mama etapa clínica T1 N0 M0, se comparó la eficacia de la mastectomía radical Halsted vs. Cuadrantectomía más DGAX más RT con FES en la mama más boost de 10 Gy/5 Fxs. Las pacientes con pN+ recibieron 12 ciclos de CFM adyuvante. A 20 años de seguimiento, la recurrencia local fue 2.3% en pacientes con mastectomía radical Halsted vs. 8.8% en las tratadas conservadoramente ($p < 0.001$). Sin diferencia significativa en mortalidad [22].

1.4.3 ECAS en Ganglio centinela (GC).

El NSABP B-32 investigó en mujeres con cáncer de mama invasor N0 tratadas conservadoramente si la resección del GC (RGC) obtiene la misma supervivencia y control regional que la DGAX. Las pacientes se asignaron aleatoriamente a RGC más DGAX (grupo 1) o solo a RGC; cuando el GC era patológicamente positivo (p+) se efectuaba DGAX (grupo 2). Aproximadamente 85% de todas las pacientes recibieron tratamiento sistémico adyuvante y RT. A 8 años de seguimiento, en las pacientes con GC patológicamente negativo (p-) se encontró que la supervivencia global, libre de enfermedad y el control loco-regional fueron estadísticamente equivalentes. Conclusión: las pacientes con GC p- no necesitan DGAX [23].

Sin embargo, el GC p+ se divide en células tumorales aisladas (depósitos < 2 mm (pN0 i+), micrometástasis (pN1 mi, 0.2-2 mm) y macrometástasis (pN1 > 2 mm); características que pueden implicar conductas terapéuticas diferentes [24].

El ACOSOG Z0011, aleatorizó pacientes con T1-2 N0 M0 con uno dos GC p+ que habían sido tratadas con cirugía conservadora más RT a la mama más terapia sistémica adyuvante, para que recibieran DGAX o únicamente RGC.

A 10 años, la supervivencia global no fue inferior entre ambos grupos. Resultado que no apoya el uso rutinario de DGAX en la población estudiada [25].

1.4.4 Tratamiento de los ganglios axilares sin cirugía.

El EORTC 10981-22023 AMAROS investigó en pacientes con cáncer de mama T1-2 N0 y GC p+ si la recurrencia a 5 años en GAX no sería inferior en pacientes tratadas con RTGAX a la recurrencia que ocurriría en pacientes tratadas con DGAX. Con un seguimiento de 6.1 años el estudio concluyó que RTGAX no es inferior a DGAX para controlar la recurrencia. Pero los eventos adversos (ESADS) ocasionados por RTGAX son significativamente inferiores [26].

1.4.5 Radioterapia hipofraccionada (RT HIPOF).

Durante los años 60 en USA, la RT HIPOF en cáncer de mama, definida como menos de 5 fracciones (Fxs) por semana y dosis por fracción (Fx) > 2 Gy, ocasionó ESADS agudos y tardíos inaceptables, por lo que cedió su lugar al fraccionamiento de 50 Gy /25 Fxs de 2 Gy otorgadas 5 veces por semana [27].

En Inglaterra y Escocia, la escasez de equipos de radioterapia de rayos X durante la primera mitad del siglo XX afianzó la RT HIPOF. La fabricación de equipos de teleterapia de Co⁶⁰ primero, y de aceleradores lineales después no cambió el panorama.

En esa época, se otorgaba RT HIPOF después de mastectomía radical con diferentes combinaciones de rayos X de ortovoltaje, de kilovoltaje y con teleterapia de Co⁶⁰; que causaban elevados porcentajes de edema linfático del brazo, fibrosis pulmonar apical, fractura de costillas, y ESADS dérmicos agudos y tardíos graves [28].

Usando la tecnología antes mencionada, un ECA inglés de los años 60-70 comparó dos esquemas de RT HIPOF después de mastectomía total y de mastectomía Patey [29]; un esquema consistió en 12 Fxs/28 días (4.25 Gy por Fx), dosis máxima (Dmax) de 51 Gy; el otro otorgó 6 Fxs/18 días (5.83 Gy por Fx), Dmax de 35 Gy [29].

A 10 años de seguimiento no hubo diferencia en control local ni en supervivencia. El esquema de 12 Fxs ocasionó edema linfático en el brazo tratado de grado moderado en 29.5% de los casos Vs. 12% para el de 6 Fxs, y también mayor rigidez en la movilidad del hombro [30].

Un ECA canadiense de no inferioridad efectuado en mujeres con cáncer invasor T1-3 N0 M0 tratadas con tumorectomía con márgenes libres de tumor y pN0 después de DGAX niveles I y II, comparó RT HIPOF a la mama de 42.5 Gy/ 16 Fxs en 22 días (Fx de 2.7 Gy) vs. FES, ambos grupos sin boost. El objetivo primario fue recurrencia local en la mama tratada. A 5 años no hubo diferencia significativa en las siguientes supervivencias: recurrencia local, libre de enfermedad, ni global; tampoco hubo diferencia significativa en ESADS en tejidos sanos. El primer reporte del ECA concluyó que su régimen de RT HIPOF puede usarse en la población estudiada [31]. A 12 años de seguimiento, aumentó la proporción de ESADS tardíos en piel y tejido celular subcutáneo, sin que hubiera diferencia significativa entre los producidos por RT HIPOF y FES [32].

En Reino Unido, en mujeres con cáncer de mama T1-3, N0-1 (con un G+) M0, tratadas con escisión local del tumor con márgenes macroscópicamente libres, se efectuó un ECA que comparó RT posoperatoria en la mama consistente en: FES; o 39 Gy/13 Fxs; o 42.9 Gy/13 Fxs. El objetivo primario del estudio fue ESADs tardíos en los tejidos sanos, que se evaluaron observando cambios en la apariencia fotográfica de la mama irradiada.

Los objetivos secundarios fueron fibrosis palpable y recurrencia del tumor. Alrededor de 74% de las pacientes recibieron boost de 14 Gy/7 Fx. Después de un seguimiento mínimo de 5 años, se estimó que un esquema de 41.6 Gy/13 Fx es equivalente al esquema de FES en lo que respecta a los ESAD tardíos [33].

Con un seguimiento de 9.7 años tampoco se encontró diferencia significativa en el riesgo de recaída local del tumor en la mama. Se estimó que el cáncer de mama es sensible a una dosis por Fx alrededor de 4 Gy. Para los ESADs tardíos en tejidos sanos se estimó la dosis por Fx alrededor de 3.6 Gy. Así, se generó la hipótesis de que, probablemente el cáncer de mama es tan sensible al tamaño de la fracción como lo son los tejidos sanos que limitan la dosis, por lo que es posible usar menos número de Fxs de dosis más grandes, que las usadas por el FES, sin comprometer ni la seguridad ni la eficacia [34].

El estudio de Yarnold et al, [33] es básico para la radiobiología de la RT HIPOFX en cáncer de mama; a 5 años de seguimiento, estimó para los ESADs visibles en la mama una relación α/β de 3.6 Gy (95% CI 1.8–5.4) y para la fibrosis palpable una relación α/β de 3.1 Gy (95% CI 1.8–4.4). El número de recurrencias locales fue insuficiente para estimar su relación α/β . El seguimiento a 9.7 años, estimó mediante un análisis de regresión de Cox una relación α/β para la recurrencia local de 4.0 Gy (95% CI 1.0–7.8) [33].

Basándose en ese valor, se estimó que la respuesta del cáncer de mama y de los tejidos sanos a las siguientes dosis totales expresadas en FXs de 2 Gy serían isoefectivas de la siguiente forma: 39Gy/13 FXs de 3 Gy = 46 Gy/23 FXs; 42.6 Gy /13 FXs de 3.3 Gy en 5 semanas = 52 Gy/26 Fxs; 51.6 Gy/13 FXs de 3.2 Gy /5 semanas = 50 Gy/ 25 FXs.

Asumiendo una linealidad entre los dos esquemas HIPOFX puestos a prueba, se definió que un esquema de 41.6 Gy/13 FXs de 3.2 Gy/ 5 semanas es isoefectivo que 50 Gy/5 FXs/5 semanas respecto a la recurrencia local, sin embargo, para mayor fiabilidad de su estimación quedó a la espera de los resultados del ECA START A [34].

También en Reino Unido, los ECAs Estandarización de Radioterapia (START) A y START B para el tratamiento de cáncer de mama temprano (pT1-3a pN0-1) otorgaron RT después de cirugía conservadora o mastectomía con márgenes libres de tumor ≥ 1 mm. Además de tratamiento sistémico según el protocolo de cada institución participante en el estudio [34].

La hipótesis de START A fue: dos esquemas de RT HIPOF de 13 Fxs /5 semanas con una dosis total menor que la del FES son por lo menos tan seguros y eficaces como el FES de 50Gy/25 FXs/5 semanas. De los esquemas HIPOF, uno consistió en dosis por Fx de 3.2 Gy para una dosis total de 41.6 Gy, el otro consistió en dosis por Fx de 3 Gy para una dosis total de 39 Gy. Las pacientes se aleatorizaron a cada uno de los 3 esquemas. Los objetivos primarios fueron: recaída loco-regional en las zonas irradiadas, ESADs en tejidos normales, y calidad de vida. Con un seguimiento de 5.1 años, el esquema de 41.6 Gy en 13 Fxs fue similar al FES respecto a control loco-regional del tumor, y en ESADs tardíos en los tejidos sanos. Datos concordantes con la hipótesis de que el cáncer de mama y los tejidos normales que limitan la dosis responden de manera similar al tamaño de la Fx [35].

El START B, comparó un régimen HIPOF de 40.05 Gy/15 Fxs de 2.67 Gy en 3 semanas contra el régimen de FES. Con un seguimiento de 6.1 años, la RT HIPOF obtuvo tasas de recaída tumoral loco-regional y de ESADS por lo menos tan favorables como las obtenidas por el régimen de FES [36].

En el Reino Unido, el esquema HIPOF de 40.05 Gy/15 Fxs/3 semanas se considera estándar para irradiar toda la mama. Internacionalmente los esquemas hipofraccionados de 40.05 Gy/15 Fxs, o 42.5 Gy en 16 Fxs se consideran de elección para quienes reciben radioterapia a toda la mama, con o sin inclusión de la axila baja [37].

1.4.6 Radioterapia Ultrahipofraccionada.

El ECA FAST reclutó mujeres ≥ 50 años con cáncer de mama (pT1-2 pN0), tratadas con cirugía conservadora con resección microscópica completa y RT a la mama. Comparó contra FES dos esquemas hipofraccionados; en uno la dosis fue 28.5 Gy/ 5 semanas/ 1 Fx semanal de 5.7 Gy, en el otro la dosis fue 30 Gy/5 semanas/1 Fx semanal de 6 Gy. El objetivo fue el cambio en la apariencia fotográfica de la mama a 2 años. A 3.5 años de seguimiento, no hubo diferencia significativa entre los ESADS causados por el esquema de 28.5 Gy y los correspondientes a FES [38]. A 10 años de seguimiento, los resultados confirmaron que con respecto a ESADS, el esquema de 28.5 Gy parece ser radiobiológicamente similar al FES [39].

ECA FAST-Forward: Las pacientes elegibles fueron mujeres con cáncer de mama invasor pT1-3 pN0-1 M0, tratadas mediante cirugía conservadora con escisión del tumor primario con márgenes microscópicamente negativos, o con mastectomía. Todas las pacientes recibieron resección de GC, o DGAX.

Es un estudio de no inferioridad diseñado para probar la seguridad y eficacia de radioterapia adyuvante otorgada a la mama o a la pared torácica mediante dos esquemas ultrahipofraccionados, uno de 27 Gy/5 Fxs/1 semana y otro de 26 Gy/ 5 Fxs/1 semana; esquemas que se compararon con el esquema HIPOFX estándar del Reino Unido que es de 40 Gy /15 Fxs/3 semanas [39].

En las pacientes con mama conservada se agregó Boost de 10 Gy/5 Fxs o de 12 Gy/6 Fxs. Se permitió concomitancia con terapia endócrina o trastuzumab, pero no con quimioterapia.

En su versión primaria el estudio no contempla la irradiación intencionada de los GAX. Ulteriormente se inició un sub-estudio para aquellas pacientes con indicación de irradiación de los GAX y de la región supraclavicular [39].

Con un seguimiento de 5 años, los resultados del estudio principal indican que el esquema de 26 Gy/ 5 Fxs/1 semana no es inferior al de 40 Gy /15 Fxs/ 3 semanas en cuanto al control local del tumor se refiere, y es igualmente seguro en lo que corresponde a los ESADS en los tejidos sanos. Hasta la fecha de publicación de los resultados del estudio principal, no había datos maduros acerca del sub-estudio [40].

1.5 Radiobiología del fraccionamiento de la dosis.

1.5.1 Relación terapéutica.

La relación terapéutica se entiende como el balance entre la muerte de las células tumorales y el daño a los tejidos normales ocasionados por la dosis de radioterapia. Los modelos radiobiológicos desarrollados para mejorarla se fundamentan en la observación clínica y en experimentos de laboratorio; y se modifican por el tamaño de la fracción de la dosis de radiación, por la dosis total, por el tiempo total de tratamiento, así como por el volumen de tejido irradiado [41].

1.5.1.1 Modelo lineal cuadrático.

El modelo más aceptado actualmente se basa en la ecuación lineal cuadrática que asume que la muerte celular ocurre por un doble mecanismo aleatorio de ionización; uno es el daño celular no reparable, interacción que ocasiona la ruptura de la doble cadena del ADN por un solo impacto (componente alfa).

$$S = \exp(-\alpha D)$$

S fracción celular sobreviviente

α probabilidad promedio por unidad de dosis de que el evento ocurrirá.

D Dosis otorgada.

El segundo (componente beta), representa el daño sub-letal o reparable que es ocasionado por dos eventos de ionización separados. La probabilidad de que una ionización ocasione una lesión es linealmente proporcional a la dosis, lo mismo sucede con la lesión provocada por la otra ionización; la probabilidad promedio para la ocurrencia de ambos eventos es [41]. :

$$\beta D^2$$

β es la probabilidad promedio de que ocurran ambos eventos por unidad de dosis al cuadrado.

En general la supervivencia celular se describe por

$$S = \exp (-\alpha D - \beta D^2)$$

α daño irreparable

β daño reparable

1.5.1.2 Relación α/β

En una gráfica de supervivencia celular, en el eje Y está el efecto o supervivencia celular en escala logarítmica y en el eje X la dosis en Gy.

El segmento recto (lineal) inicial de la curva de supervivencia representa la proporción de muerte celular ocasionada por el componente α de la dosis D (daño irreparable) debida a un solo impacto de ionización. El segmento donde se “tuerce” la pendiente de la curva representa la muerte celular ocasionada por el impacto de dos ionizaciones (daño reparable) o componente β de la dosis D elevada al cuadrado o “cuadrático” (Figura 1) [41]. .

Supervivencia de Células Irradiadas

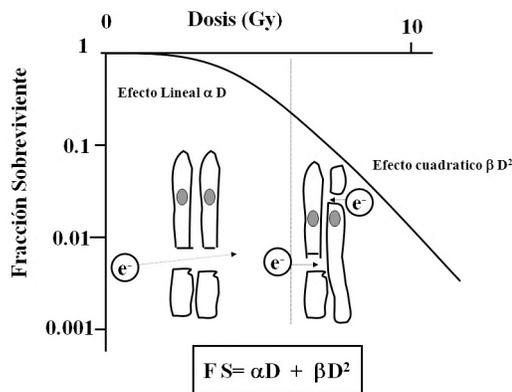


Figura 1

Donde la curva empieza a doblarse inicia la muerte celular ocasionada por el impacto de dos ionizaciones (efecto reparable o β), en este la dosis βD se eleva al cuadrado (figura 1).

El punto de la gráfica de supervivencia celular donde el efecto (muerte celular) ocasionado por el componente α de la dosis es de igual valor a la muerte celular ocasionada por el componente β de la dosis se expresa como:

$$\alpha D = \beta D^2$$

Simplificando la ecuación previa $D = \alpha/\beta$

Se le conoce como relación α/β (Figura 2).

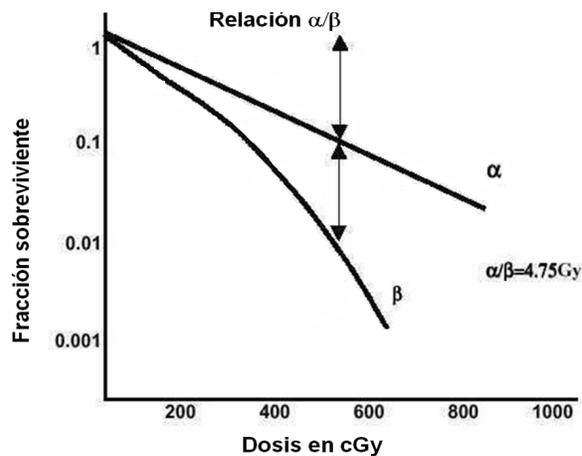


Figura 2

Proyectando perpendicularmente ese punto hacia el eje X encontramos la $D \alpha/\beta$ que en el caso de nuestra figura corresponde a 4.75Gy. Los tumores epiteliales y los tejidos sanos de proliferación rápida o de repuesta temprana como las mucosas o la piel tienen una α/β grande (Figura 3), una simplificación otorga a estos una α/β alrededor de 10 Gy.

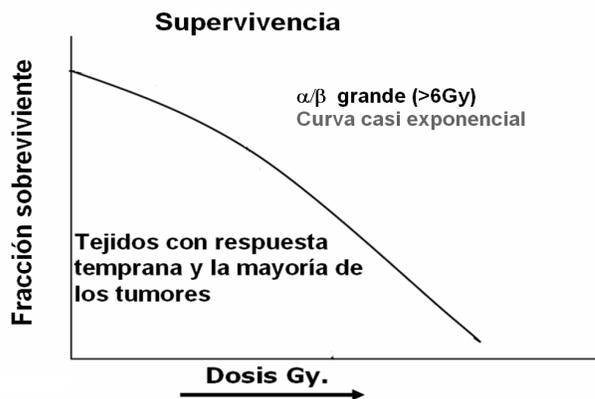


Figura 3

Los tejidos de proliferación lenta o de respuesta tardía a la dosis de radiación tienen una α/β baja; generalmente alrededor de 3 Gy.

No hay que confundir la relación α/β con un cociente, en realidad es Dosis en Gy. Esa dosis puede ser la α/β de un experimento de supervivencia en cultivo celular, de un tumor, de un tejido sano, etc [41].

1.5.1.3 Dosis biológicamente efectiva (BED por sus siglas en inglés)

Según Jones [42], el concepto BED es una parte inherente del modelo cuadrático lineal acerca del efecto (E) o muerte celular ocasionada por la radiación y puede ser expresada como:

$$\text{Muerte celular} = E = n (\alpha d + \beta d^2)$$

α y β son coeficientes de radiosensibilidad, n es el número de fracciones y d la dosis por fracción, de tal forma que la dosis total $D = nd$.

Cuando d es muy pequeña, la ecuación previa se aproxima como:

$$E = n\alpha d = \alpha D$$

Lo anterior significa que la dosis total D de radioterapia otorgada a una dosis por fracción muy baja, representa la dosis total más grande necesaria para obtener un efecto específico [42]. En tal caso:

$$\text{BED} = D = E/\alpha$$

E/α es la magnitud del efecto se mide en Gy y se considera como la BED [41-42].

La BED para cualquier esquema de radioterapia se puede encontrar dividiendo ambos lados de la siguiente ecuación:

$$E = n (\alpha d + \beta d^2)$$

Entre α , entonces:

$$E/\alpha = nd = D (1+d/ \alpha/\beta)$$

n es el número de fracciones

d es la dosis por fracción

nd es la dosis total D

$(1+d/ \alpha/\beta)$ es la eficacia relativa

Cuando se usa una dosis por fracción d , BED es la forma más rápida de saber cuánto se debe reducir la dosis total si se utilizan dosis por fracción más grandes [41]. BED es la cantidad que nos permite intercomparar diferentes regímenes de fraccionamiento. Dicho de otra forma, BED de un régimen dado es la D necesaria para producir la misma muerte celular representada en escala logarítmica que el esquema que está siendo estudiado [43].

Jones utiliza una analogía simple: “ BED es la altura absoluta de una montaña hacia cuya cima se asciende por la ruta más larga; sin embargo, también se puede llegar a la cima por una ruta más corta, por ejemplo, subiendo por una pendiente muy inclinada. En radioterapia, la ruta más corta significa usar fracciones más grandes alcanzado una dosis total menor, pero con igual BED que el esquema con el cual se compara” [43].

1.5.1.4. Dosis total equivalente (EQD)

EQD no debe ser confundida con la BED, tampoco debe abreviarse como tal, ya que EQD significa la dosis total equivalente en fracciones de 2 Gy.

EQD es la dosis total otorgada en fracciones de 2 Gy que ocasionaría la misma muerte celular expresada en escala logarítmica que el esquema que se está estudiando. Esta es la dosis biológicamente equivalente, antiguamente se abreviaba como NTD (dosis normalizada a fracciones de 2 Gy) [44].

Recordemos que $BED (E/\alpha) = \text{dosis total } (D) \times \text{la eficacia relativa } (RE)$.

$$EQD (\alpha/\beta) / 2 = BED (\alpha/\beta) / RE (\alpha/\beta) / 2$$

Radioterapia Hipofraccionada en cáncer de mama.

Según Whelan, “El modelo predice que el efecto biológico de la radiación será directamente proporcional a la dosis total y al tamaño de la dosis por fracción; el efecto del tamaño de la dosis será modificado por la radiosensibilidad inherente o relación α/β del tumor o del tejido normal según sea el caso” [45].

Radioterapia Ultrahipofraccionada (consideraciones).

La toma de decisiones con respecto a la radioterapia ultrahipofraccionada de 26 Gy/5 FXs en una semana otorgada a toda la mama debe incluir una discusión de las incertidumbres residuales con respecto al control del tumor a largo plazo y un posible aumento de la toxicidad tardía [46].

II. JUSTIFICACIÓN

Respecto a la radioterapia adyuvante para pacientes con cáncer de mama temprano operadas en el Instituto Nacional de Cancerología; se consideran estándares dos esquemas de hipofraccionamiento moderado (40.05 Gy/ 15 FXs. ó 42.5 Gy/16 FXs en 3 semanas). Sin embargo, durante la de la pandemia de Covid-19 se aceleró mundialmente la implementación de los esquemas de RT ultrahipofraccionada en patologías específicas y en sus etapas clínicas donde pueden tener indicación (recto, próstata, mama). Ya que reducen el tiempo total de tratamiento (por ejemplo: de 50 Gy/ 25 FXs en 5 semanas más los descansos de fin de semana; Vs. 26 Gy/5 FXs en una semana); es obvio que menor número de sesiones disminuyen simultáneamente de manera significativa el riesgo de exposición al contagio tanto de los pacientes que reciben RT como de sus familiares, y por ende de la población en general. En tal contexto, el INcan no es la excepción; por lo que nos dimos a la tarea de la implementar el esquema como FAST-Forward en nuestras pacientes.

III. PREGUNTA DE LA INVESTIGACIÓN

¿Se puede llevar a cabo técnicamente, operativamente y dosimétricamente, el esquema de radioterapia ultrahipofraccionada adyuvante de 26 Gy/ 5 Fxs /1 semana en pacientes con cáncer de mama temprano postoperadas, causando la toxicidad temprana esperada (ya conocida) en los tejidos sanos de la mama tratada?

IV. HIPÓTESIS

En las pacientes estudiadas, el esquema de radioterapia ultrahipofraccionado de 26 Gy/ 5 FXs/ 1 semana se otorgó en términos técnicos, dosimétricos y operativos dentro de los lineamientos establecidos en el protocolo FAST-Forward V.5.1, y fue seguro en lo que respecta a toxicidad temprana.

V. OBJETIVOS

1. Objetivo general

Evaluar el cumplimiento dosimétrico de los objetivos de dosis para los volúmenes blanco, así como de las restricciones de dosis para los órganos en riesgo. Asegurar operativamente que la dosis de tratamiento en cada sesión de radioterapia se otorgó conforme a los lineamientos establecidos en el protocolo FAST-Forward versión 5.1.

2. Objetivo secundario

Evaluar la toxicidad temprana (aguda) y a mediano plazo (a 6 meses) en los tejidos sanos de la mama de las pacientes tratadas.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Tipo de Estudio analítico, longitudinal, no controlado, retrospectivo, abierto.

Se estudiaron las pacientes del Instituto Nacional de Cancerología asignadas al consultorio R2 del servicio de radio oncología cuyo diagnóstico oncológico correspondió a cancer de mama temprano y que se trataron con cirugía conservadora de mama o mastectomía; y que eran candidatas a radioterapia adyuvante sin requerimiento de irradiación ganglionar, en el periodo comprendido entre el 01.09.21 y el 28.02.22.

Se identificó a las pacientes que por cumplir los criterios de selección fueron candidatas tanto a radioterapia adyuvante ultrahipofraccionada de 26 Gy/5 Fx. como a hipofraccionamiento moderado de 40.05 Gy/5 Fx. A todas las pacientes se les explicó detalladamente sobre los potenciales efectos adversos y ventajas del tratamiento ultrahipofraccionado, así como las correspondientes al tratamiento de hipofraccionamiento moderado. También se les explicó ampliamente el procedimiento de la TAC de simulación de radioterapia, la logística del tratamiento, y la importancia de conservar su posición corporal durante cada una de las sesiones de radioterapia. Todas las pacientes eligieron el esquema ultrahipofraccionado y otorgaron su consentimiento informado.

1.1 Planificación de tratamiento

A las pacientes se les realiza una TAC de simulación virtual en un equipo dedicado para radioterapia bajo supervisión estricta del médico tratante y / o el médico residente.

La posición de la paciente fue con la cabeza hacia el túnel del TAC, yaciendo en decúbito supino sobre la rampa de mama, dispositivo que previamente se fijó a la mesa del tomógrafo en un ángulo pre-especificado con respecto a la horizontal. Se verificó lo siguiente: que la paciente asentara bien la espalda sobre la superficie de la rampa; y que la línea medio sagital corporal estuviera lo más recta posible y con el tronco lo menos rotado posible. La paciente giraba la cabeza y el cuello hacia el lado contrario de la mama o pared torácica operada y con los brazos colocados por encima de la cabeza, con la mano del lado no operado sujetando por la muñeca el brazo de lado operado (Fig. 4). El volumen de la mama a tratar se definió mediante palpación e inspección y se circunda con hilo radio-opaco Raytex (Fig. 4). En las pacientes con mastectomía, se delimita con Raytex un volumen teórico del lecho quirúrgico basado en la posición de los colgajos de la mastectomía y en la mama contralateral. Se marcan con Raytex las cicatrices quirúrgicas.

A continuación y basándose en consideraciones clínicas, el médico indica al técnico la posición de 3 puntos que se marcan sobre la piel de la cara anterior del tórax de la paciente en la línea medio-sagital y que definen la longitud teórica de los campos tangenciales. El primero de estos puntos se coloca cercano al borde inferior de la clavícula del lado operado. El segundo punto se ubica a 2 o 2.5 cm distal de los volúmenes delimitados como mama, o como borde inferior del colgajo de la mastectomía. El tercero se coloca a la mitad de la distancia entre los dos primeros. Exactamente a nivel del punto central, pero en sentido axial se coloca un cuarto punto en el costado derecho de la paciente, y otro en el izquierdo, Su ubicación en el plano antero-posterior se hace en una zona de tejido corporal tenga la consistencia más firme y por ende sea menos móvil (esto para asuntos de reproducibilidad de tratamiento); después, encima de cada punto marcado se coloca un minúsculo balín de plomo.

A continuación, se hace el escaneo con cortes de 1,5 mm, en sentido sagital, este inicia arriba de la arcada dental inferior y finaliza 1.5 cuerpos vertebrales por abajo del balín más distal. Después se retiran los balines y el técnico bajo supervisión del médico tatúa en la paciente las posiciones de los balines. Mismos que serán la base para reconstruir un paciente virtual en el sistema de planeación y señales de referencia para el posicionamiento cotidiano de los campos en cada sesión de radioterapia. Finalmente, se toman fotografías de la posición de la paciente en la TAC de simulación las que se anexan a la hoja de tratamiento para referencia de colocación en cada sesión de tratamiento (Fig. 5).

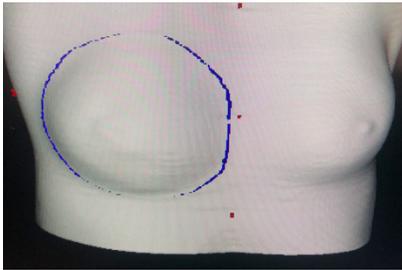


Figura 4



Figura 5

1.2 Delineación de volúmenes de tratamiento

La TAC de simulación se exporta para la reconstrucción de un paciente virtual al sistema de planeación Eclipse versión 15.1, para efectuar el proceso de la simulación virtual.

En todas las pacientes se contornearon los volúmenes de tratamiento, y los órganos en riesgo, acorde con lo estipulado en la Tabla 1.

Tabla 1

Volumen	Límite
CTV WB (Whole Breast Clinical Target Volume):	Tejido blando de la mama hasta la fascia profunda y 5 mm por debajo de la piel, excluyendo músculo y caja torácica.
CTV CW (Chest Wall Clinical Target Volume)	Colgajos cutáneos y tejido blando como límite posterior la interfase costilla-pleura.
CTV TB (Tumor bed Clinical target volume)	Clips y cualquier cambio en la arquitectura del tejido circundante.
PTV (Planning Target Volume)	Margen de 10 mm a CTV en todas direcciones.
PTV DVH (para fines de reporte de dosis)	Mismo volumen que el PTV excluyendo además 5 mm por debajo de la piel y 5 mm de la superficie pulmonar.

1.3 Técnica de tratamiento- arreglo de campos

Los tratamientos se hicieron en aceleradores lineales con campos tangenciales opuestos, con la técnica de “campo en campo” con energía de rayos X de 6 Mv, o con una mezcla de 6 Mv-15 Mv, con la finalidad de lograr la mejor cobertura de los volúmenes blanco de tratamiento, el tamaño de los campos se definió de acuerdo con los volúmenes blanco de tratamiento mediante la herramienta Beam’s eye view, con márgenes adecuados tanto en sentido cabeza-pies como en antero-posterior (Fig.6).

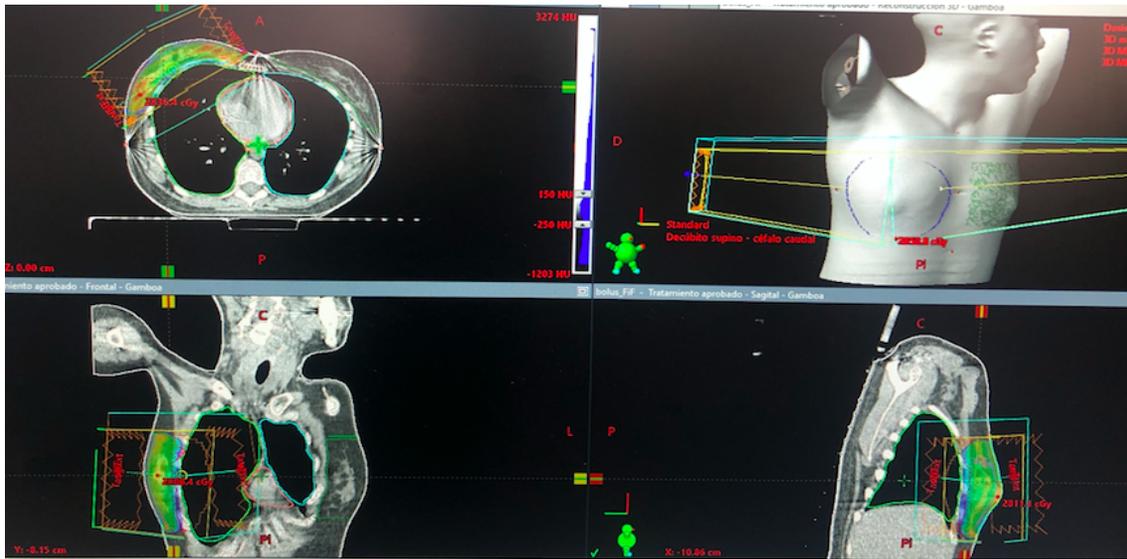


Figura 6

1.4 Planificación y dosimetría

Se llevó a cabo la planificación y dosimetría del tratamiento de cada enferma de forma que cumpliera con los objetivos de prescripción de dosis máxima y mínima en los volúmenes blanco de tratamiento, así como para el cumplimiento de las restricciones de dosis para los órganos de riesgo estipuladas por el protocolo de FAST-Forward versión 5.1.

En tal sentido se contó con la colaboración del Físico Médico quién basado en los parámetros del protocolo Planning Pack del protocolo FAST-Forward versión 5.1, desarrolló en el sistema de planeación Eclipse de Varian versión 15.1, una plantilla de volúmenes de tratamiento y de órganos en riesgo; así como un protocolo clínico que facilita el cumplimiento óptimo de las dosis de prescripción en los volúmenes blanco, así como de las restricciones de dosis en órganos de riesgo.

Es pertinente aclarar que tal trabajo es competencia de la platilla de Físicos Médicos del servicio correspondiente de la subdirección de radioterapia del INCan, y el criterio para definir los parámetros dosimétricos finales de cada plan de tratamiento depende del Físico Médico a quien le correspondió calcular el plan de tratamiento que se otorgó a cada paciente. La aprobación final del tratamiento contó con la aprobación del médico tratante.

1.5 Aseguramiento de la calidad en el otorgamiento del tratamiento.

En todas las pacientes, se realizó verificación de imágenes portales electrónicas “On line” en cada una de las 5 sesiones de tratamiento; el límite de error tolerado en los tres ejes (axial, sagital y coronal) de cada paciente fue de 5 mm; después conocer el error, se realizaba la corrección automatizada que permite el sistema de los aceleradores lineales; a continuación, se tomaba una segunda imagen para confirmar la corrección. Cuando el error de posicionamiento era mayor al mencionado, se reposicionaba a la paciente y se reponía el procedimiento. El mismo proceso se llevó a cabo en quienes recibieron dosis de refuerzo (Boost) a lecho tumoral.

1.6 Seguimiento

Todas las pacientes fueron evaluadas en consulta el día que terminaron tratamiento así como a las 2 semanas y 1 mes después al término del mismo. En dichas consultas se evaluó toxicidad temprana cutánea con la escala RTOG modificada y CTCAE versión 4.03 (Tablas 2 y 3).

Tabla 2

RTOG modificada	
Grado	Descripción
Grado 0	Sin cambio visible
Grado 1	Eritema débil
Grado 2	Eritema brillante +/- descamación seca
Grado 3	Descamación húmeda parcheada, edema moderado
Grado 4	Descamación húmeda confluyente, edema con fovea.

Tabla 3

CTCAE versión 4.03	
Grado	Descripción
Grado 1	Eritema débil o descamación seca
Grado 2	Eritema de moderado a rápido, descamación húmeda parcheada, confinado en su mayoría a pliegues cutáneos; edema moderado.
Grado 3	Descamación húmeda en otras áreas además de en pliegues, sangrado inducido por trauma menor o abrasión.
Grado 4	Consecuencias que ponen en peligro la vida, necrosis cutánea o ulceración de todo el espesor de la dermis; sangrado espontáneo de sitio involucrado; indicación de injerto.
Grado 5	Muerte

2. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Los criterios de inclusión y exclusión se basaron en los descritos en el protocolo FAST-Forward versión 5.1:

- INCLUSIÓN
 - ✓ Edad mayor o igual de 18 años
 - ✓ Sexo femenino o masculino
 - ✓ Carcinoma invasivo de la mama
 - ✓ Cirugía conservadora de mama o Mastectomía con evaluación axilar y márgenes negativos.
 - ✓ pT1-3 pN0-1 M0
 - ✓ Capaz de llevar un seguimiento estrecho
 - ✓ Hormonoterapia o trastuzumab concomitante fueron permitidos
- NO INCLUSIÓN
 - ✓ Involucro histológico de ganglio axilares >pN1
 - ✓ Indicación de radioterapia a niveles ganglionares
 - ✓ Mastectomía con posterior reconstrucción con expansor o implante.
 - ✓ Diagnóstico de cancer previo tratado con intención curativa y con al menos 5 años de supervivencia libre de enfermedad.
- EXCLUSIÓN
 - ✓ Diagnóstico de cancer previo excepto carcinoma de la piel basocelular, Neoplasia intraepitelias cervical de cuello uterino.
 - ✓ Cancer de mama contralateral, incluyendo cancer in situ.
 - ✓ Quimioterapia con citotóxicos concomitante (Quimioterapia con citotóxicos permitida unicamente de manera neoadyuvante o adyuvante cumpliendo al menos 2 semanas entre dicho tratamiento y radioterapia)
 - ✓ Indicación de radioterapia ganglionar exceptuando nivel axilar bajo incluida en los campos tangenciales.
- ELIMINACIÓN
 - ✓ Protocolo diagnóstico o terapéutico interrumpido/ no terminado
 - ✓ Diagnóstico final no concluyente

3. DEFINICIÓN DE VARIABLES (Tabla 4).

Tabla 4

Demográficas	
Edad <ul style="list-style-type: none"> ▪ Años 	Continua numérica
Década <ul style="list-style-type: none"> ▪ 3ra – 5ta ▪ 6ta-8va 	Continua numérica
Sexo <ul style="list-style-type: none"> ▪ Femenino/ Masculino 	Catégorica Nominal
Patológicas	
Etapa clínica <ul style="list-style-type: none"> ▪ IA ▪ IIA ▪ IIB 	Catégorica Ordinal
Diagnóstico histopatológico <ul style="list-style-type: none"> ▪ CDI ▪ CLI ▪ CDI/CLI ▪ C MUCINOSO ▪ CDIs 	Catégorica Nominal
Inmunohistoquímica <ul style="list-style-type: none"> ▪ RE+RP+Her2-Neu(-) ▪ RE+RP+Her2-Neu+ ▪ RE-RP-Her2-Neu (-) ▪ RE-RP-Her2-Neu + 	Catégorica Nominal
Lateralidad de afectación mamaria <ul style="list-style-type: none"> ▪ Derecha/ Izquierda 	Dicotómica
Neoadyuvancia <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sí/ No 	Dicotómica
Tipo de neoadyuvancia <ul style="list-style-type: none"> ▪ QT ▪ HT ▪ QT+TRAST ▪ QT+HT+TRAST 	Catégorica Nominal

<p>Tipo de cirugía</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ CC derecha +GC ▪ CC izquierda+GC ▪ CC derecha+DRA ▪ MT derecha +GC ▪ MT izquierda+GC 	<p>Categoría Nominal</p>
<p>Dosimétricas</p>	
<p>Objetivos de dosis-volumen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sí/No • Porcentaje recibido <ul style="list-style-type: none"> ▪ $V_{95\%} \geq 90\%$ ▪ $V_{95\%} \geq 95\%$ ▪ $V_{105\%} \leq 7\%$ ▪ $V_{105\%} \leq 5\%$ ▪ $V_{107\%} \leq 2\%$ ▪ $D_{max} \leq 110\%$ <p>Restricciones de dosis órganos de riesgo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sí/No • Porcentaje recibido <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pulmón ipsilateral $V_{8Gy} < 15\%$ ▪ Corazón $V_{1.5Gy} < 30\%$, $V_{7Gy} < 5\%$ 	<p>Dicotómica</p> <p>Cuantitativa discreta</p> <p>Dicotómica</p> <p>Cuantitativa discreta</p>
<p>Toxicidad cutánea</p>	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ RTOG G0-4 ▪ CTCAE G1-5 	<p>Ordinal</p>

VII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Análisis descriptivo de frecuencias, media, mediana, moda.

1. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Al ser un estudio retrospectivo, el tamaño muestra lo definió el número de pacientes que por cumplir con los criterios de inclusión, no inclusión y de exclusión previamente mencionados, fueron candidatas a recibir radioterapia postoperatoria con esquema ultrahipofraccionado de 20 Gy/5 fx. Las pacientes fueron tratadas durante el periodo de mencionado del estudio incluyeron 25 pacientes tratadas en el consultorio R2 del servicio de radioterapia del Instituto Nacional de Cancerología.

2. DOSIMETRÍA

Las variables de objetivos de dosimetría dosis-volumen y restricciones a órganos de riesgo fueron evaluadas en el sistema de planeación Eclipse de Varian versión 15.1.

VIII. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Consideraciones éticas

Todos los pacientes contaron con un consentimiento informado para la designación del ultrahipofraccionamiento. Dado el ultrahipofraccionamiento implica únicamente modificación en el fraccionamiento, sin ningún cambio en el algoritmo de tratamiento, no hubo necesidad de realizar ningún procedimiento diagnóstico o terapéutico extra.

El presente estudio se realizó de acuerdo a condiciones éticas, dispuesto a la ley general de salud, en materia de investigación y salud.

El estudio se apegará a lo dispuesto en los principios dispuestos para en la declaración de Helsinki; esta investigación se categorizará con un riesgo mínimo. Este estudio no requiere un consentimiento informado diseñado especialmente ya que los procedimientos realizados son tratamientos médicos establecidos que se realizan internacionalmente.

Todos los datos se obtuvieron de los expedientes clínicos y se manejaron de acuerdo a la norma vigente para el expediente clínico NOM 004.

Aspectos de bioseguridad

No se realizaron pruebas con material biológico, con animales o con material genético.

IX. RESULTADOS

Durante el periodo 01.09.21-31.02.22, en el consultorio R2 del servicio de Radio-Oncología del Instituto Nacional de Cancerología se identificó a 25 mujeres con diagnóstico de cáncer de mama temprano. Su tratamiento primario fue cirugía y eran candidatas a recibir radioterapia adyuvante postoperatoria. Todas cumplieron las condiciones para recibir radioterapia ultrahipofraccionada de 26 Gy/5 fracciones y la mayoría eran candidatas a recibir dosis de refuerzo.

Respecto a la edad: la mínima, máxima, mediana y moda fueron 30, 75, 56 y 58 años respectivamente.

De las 25 pacientes, 15 (60%) tuvieron cáncer de mama derecha (Tabla 5).

Tabla 5

Lateralidad	Frecuencia	Porcentaje
Mama derecha	13	52.0
Mama izquierda	10	40.0
Pared derecha	2	8.0
Total	25	100.0

La histología más frecuente fue carcinoma ductal infiltrante 20 (80%) pacientes (Tabla 6).

Tabla 6

Diagnóstico histopatológico	Frecuencia	Porcentaje
C ductal infiltrante	20	80.0
C lobulillar infiltrante	2	8.0
C ductal in situ alto grado	1	4.0
Carcinoma mucinoso bien dif	1	4.0
Ductal y lobulillar infiltrantes	1	4.0
Total	25	100.0

La IHQ definió que 21(84%) pacientes fueron hormono-sensibles (Tabla 7).

Tabla 7

Inmuno histoquímica	Frecuencia	Porcentaje
Triple negativo	2	8.0
Re+ rp+her2- (luminal a)	18	72.0
Re- rp- Her2+ (her2)	2	8.0
Re+rp+her2+ (luminalb)	3	12.0
Total	25	100.0

Abreviaturas: IHQ inmunohistoquímica, RE receptores de estrógenos, RP receptores de progesterona.

Con respecto al grado histológico de las neoplasias: 8 (32%) fueron bien diferenciadas (G1); 11 (44%) fueron moderadamente diferenciadas (G2); y 6 (24%) fueron poco diferenciadas (G3).

En lo que corresponde a etapa clínica, el número de pacientes estuvo equilibrado entre las etapas (Tabla 8).

Tabla 8

Etapla clínica	Frecuencia	Porcentaje
IA	7	28.0
IIA	9	36.0
IIB	9	36.0
Total	25	100.0

1.Tratamientos

1.1 Neoadyuvancia

El 64% de las pacientes recibieron tratamiento sistémico neoadyuvante; el más frecuente fue Hormonoterapia en 10 pacientes (40%) Tabla 9.

Tabla 9

Tratamiento sistémico neoadyuvante	Frecuencia	Porcentaje
Quimioterapia	2	8.0
Hormonoterapia	9	36.0
Quimio hormono antiher	1	4.0
Quimio + antiher	4	16.0
Ninguno	9	36.0
Total	25	100.0

1.2 Cirugía

Veintidós pacientes (88%) se trataron con cirugía conservadora; la estadificación axilar se hizo con biopsia de ganglio centinela en 22 (88%) de los casos, Tres pacientes recibieron mastectomía total (Tabla 10).

Tabla 10.

Tipo de cirugía	Frecuencia	Porcentaje
CC. GC. Derecha	10	40.0
CC.GC. Izquierda	10	40.0
CC. DRA. DER	2	8.0
Mastec. Total GC Der	2	8.0
Mastec total DRA Izq	1	4.0
Total	25	100.0

Abreviaturas: CC cirugía conservadora, GC ganglio centinela, DRA disección radical de axila, MT mastectomía total.

1.3 Radioterapia

Todas las pacientes recibieron radioterapia adyuvante ultrahipofraccionada correspondiente a 26 Gy/5 FXs. 22 pacientes (88%) recibieron además dosis de refuerzo a lecho tumoral (Boost) consistente en 10 Gy/ 5 FXs; en todas éstas pacientes se realizó cirugía conservadora de mama.

Cuatro pacientes no recibieron la dosis de refuerzo; tres porque habían sido mastectomizadas; la restante por edad (79 años).

2. Dosimetría

Los objetivos de dosis en los volúmenes blanco se hicieron de acuerdo con las especificaciones contenidas en el Planning pack de FAST- Forward versión 5.1 (Tabla 11).

Tabla 11

Límites de dosis	
Límite inferior	Obligatorio $V_{95\%} \geq 90\%$
	Óptimo $V_{95\%} \geq 95\%$
Límite superior	$V_{105\%} \leq 7\%$
	$V_{107\%} \leq 2\%$
Dosis máxima	$D_{max} \leq 110\%$

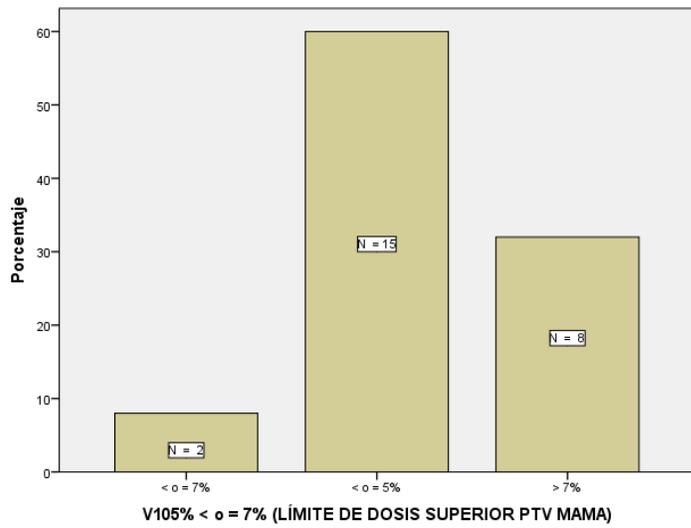
2.1 Cumplimiento de los objetivos dosimétricos

El 100% de las pacientes cumplieron con el límite de dosis inferior.

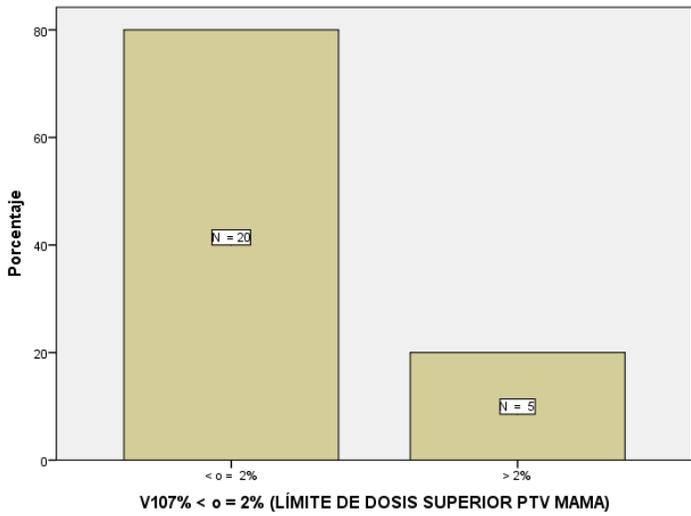
El límite de dosis superior $V_{105\%} \leq 7\%$ fue cumplido por 17(68%) pacientes; 8 (42%) pacientes lo superaron (Gráfica 2).

El $V_{107\%} \leq 2\%$ lo cumplieron 20 (80%) pacientes (Gráfica 3).

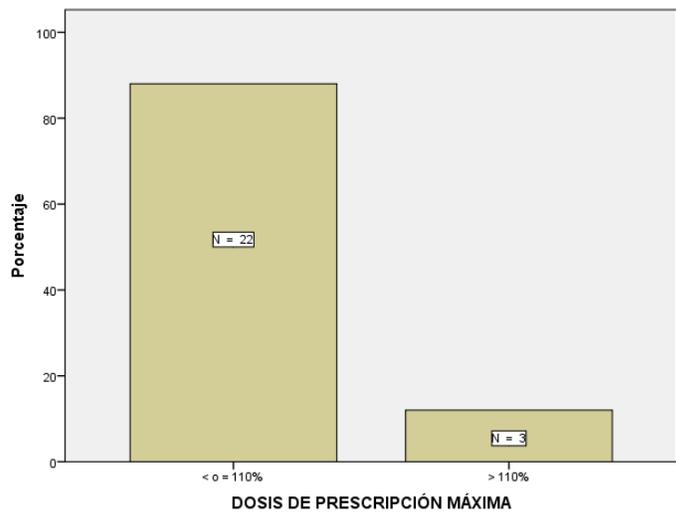
Tres pacientes (12%) sobrepasaron la dosis máxima de prescripción de 110% (Gráfica 4)



Gráfica 2

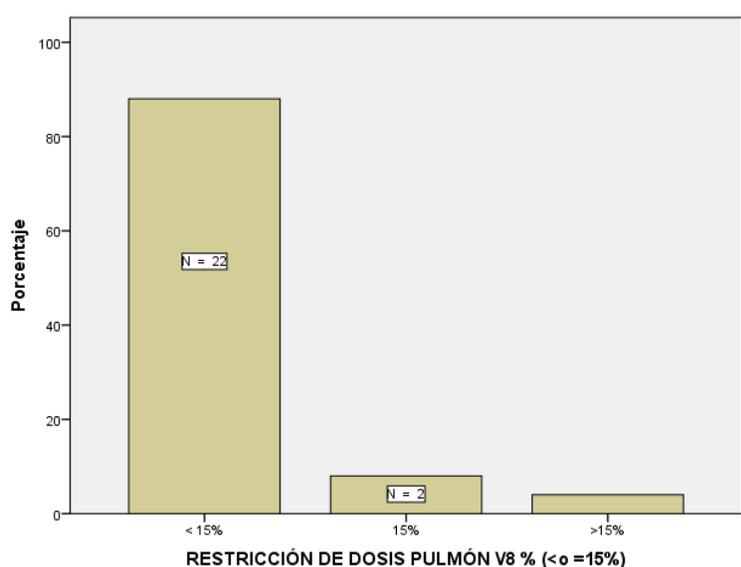


Gráfica 3



Gráfica 4

Al evaluar los órganos en riesgo, 24 pacientes (96%) cumplieron con la restricción pulmonar $V8 \leq 15\%$; una (6%) paciente tratada en la pared torácica izquierda sobrepasó la restricción alcanzando 22.7% (Gráfica 5).



Gráfica 5

En cuanto a las restricciones de dosis para el corazón; la restricción $V7 \leq 5\%$ se cumplió en todas las pacientes excepto en una que se irradió en pared torácica izquierda y fue 8.5%; en las 15 pacientes del lado derecho fue 0%. La restricción $V1.5 \text{ Gy} < 30\%$ se cumplió en todas las pacientes; en 9 pacientes del lado derecho la cifra fue 0%, en 4 pacientes fue < 4% y en una 17%. En 4 pacientes del lado izquierdo $V7$ varió entre 1% y 7%; en 7 pacientes las cifras fueron del 11 al 17%.

3. Duración del tratamiento.

La primera fase (20 Gy/5 Fx) en días duró: mínimo 5, máximo 8, mediana y moda 7. (Tabla 12).

Tabla 12. Duración primera fase

Días	Frecuencia	Porcentaje
5	7	28.0
6	2	8.0
7	12	48.0
8	4	16.0
Total	25	100.0

Veintiún pacientes recibieron la dosis de refuerzo en el lecho de la tumorectomía (segunda fase) consistente en 10 Gy/5 Fx. Los días que duró esta segunda fase fueron: mínimo 5, máximo 8, mediana 7, moda 7 (Tabla 13).

Tabla 13. Duración segunda fase

Días	Frecuencia	Porcentaje
5	7	28.0
6	1	4.0
7	11	44.0
8	2	8.0
Total	21	84.0

La duración total del tratamiento en días fue: mínimo 5, máximo 23, mediana 14, moda 15. (Tabla 14).

Tabla 14. Tiempo total de radioterapia

Días	Frecuencia	Porcentaje
5	4	16.0
12	4	16.0
13	2	8.0
14	5	20.0
15	6	24.0
16	3	12.0
23	1	4.0
Total	25	100.0

4. Seguimiento

El seguimiento mínimo, máximo, mediana y moda fueron 3, 8, 6 y 7 meses respectivamente. Catorce pacientes tuvieron un seguimiento ≥ 6 meses; en 11 pacientes el seguimiento fue < 6 meses. Las frecuencias se observan en la Tabla 15.

Tabla 15. Duración del seguimiento

Meses	Frecuencia	Porcentaje
3	4	16.0
4	4	16.0
5	3	12.0
6	2	8.0
7	10	40.0
8	2	8.0
Total	25	100.0

5. Toxicidad

Respecto a la toxicidad, las pacientes fueron evaluadas cuando finalizaron el tratamiento, a las 2 semanas y a un mes (toxicidad aguda) y 6 meses después (toxicidad a mediano plazo).

La escala que se ajusta mejor a la toxicidad ocurrida en la piel de nuestras pacientes es la RTOG modificada, ya que a diferencia de la CTCAE si contempla el Grado 0.

Al finalizar radioterapia, en 21 pacientes fue Grado 1, en 4 pacientes fue Grado 0. Un hallazgo interesante es que nuestras pacientes en lugar de presentar eritema, desarrollan una mezcla de aumento en la pigmentación y eritema, en la que predomina el tono oscuro de la piel. Tabla 16.

En la evaluación a 15 días, una paciente migró a grado 2 (Tabla 17).

Tabla 16. Eritema pigmentación fin de tratamiento

	Frecuencia	Porcentaje
Grado1	21	84.0
Grado 0	4	16.0
Total	25	100.0

Tabla 17. Eritema pigmentación a 15 días

	Frecuencia	Porcentaje
Grado1	21	84.0
Grado 2	1	4.0
Grado 0	2	8.0
Sin registro	1	4.0
Total	25	100.0

Como sucede en un estudio retrospectivo; en la medida que transcurre el tiempo es más difícil completar el seguimiento de todas las pacientes, de tal forma que a 30 días, 17 pacientes permanecieron en G 1, 4 en G 0 y en 4 no hubo información (Tabla 18).

En la evaluación a 6 meses, 13 pacientes tenían G 1, 5 G 0 y en 7 no se registró el evento (Tabla 19).

Aunque hay que aclarar, que las pacientes sin registro del evento siguieron en control en otros servicios y en ellos no se recabó la información pertinente.

Tabla 18. Eritema pigmentación a 30 días

	Frecuencia	Porcentaje
Grado1	17	68.0
Grado 0	4	16.0
Sin registro	4	16.0
Total	25	100.0

Tabla 19. Eritema pigmentación a 6 meses

	Frecuencia	Porcentaje
Grado1	13	52.0
Grado 0	5	20.0
Sin registro	7	28.0
Total	25	100.0

Además de la toxicidad cutánea, se evaluó dolor el cual no es un evento que se tome en cuenta en las 2 escalas de toxicidad de radioterapia; sin embargo, cuando las pacientes desarrollan toxicidad cutánea grado 3 o 4 de la escala RTOG, prácticamente todas tienen dolor y según nuestra experiencia no necesitan llegar a tales grados de toxicidad para sentirlo.

En nuestro estudio seleccionamos una escala simple para evaluarlo: dolor grado 1 es aquel que la paciente expresa al interrogatorio dirigido y que lo define como de presentación esporádica y desaparición espontánea, no requiere de medicación analgésica. Dolor grado 2, la paciente se queja del mismo y es tratable con analgésico convencional no anti-inflamatorio y desaparece en el transcurso de una semana o dos. Dolor grado 3, la paciente se queja del mismo y es necesario tratarlo con AINES. En tal sentido, se observó 1 (4%) paciente con grado 2, 10 (20%) con grado 2 y 14 (56%) pacientes sin dolor al final del tratamiento (Tabla 20). La proporción de pacientes sin dolor aumentó conforme transcurrió el tiempo de seguimiento, ya que pasó de 14 pacientes (56%) en la primera evaluación, a 17 pacientes (68%) en los seguimientos a 15 y a 30 días, hasta alcanzar un máximo de 18 pacientes (72%) a 6 meses (Tablas 22-23), en este seguimiento, solo 2 pacientes tuvieron dolor grado 2 y en 5 pacientes no se recabó información.

Tabla 20. Dolor fin de tratamiento

	Frecuencia	Porcentaje
Grado 1	10	40.0
Grado 2	1	4.0
Ninguno	14	56.0
Total	25	100.0

Tabla 21. Dolor a 15 días

	Frecuencia	Porcentaje
Grado 1	6	24.0
Ninguno	17	68.0
Sin registro	2	8.0
Total	25	100.0

Tabla 22. Dolor a 30 días

	Frecuencia	Porcentaje
Grado 1	6	24.0
Grado 2	1	4.0
Ninguno	17	68.0
Sin registro	1	4.0
Total	25	100.0

Tabla 23. Dolor a 6 meses

	Frecuencia	Porcentaje
Grado 2	2	8.0
Ninguno	18	72.0
Sin registro	5	20.0
Total	25	100.0

Fibrosis: en nuestro estudio la definimos como una zona de induración palpable en el tejido mamario. En las evaluaciones a 15 días, 30 días y 6 meses; el número de pacientes con fibrosis fue 2 (8%), 5 (20%) y 4 (16%) respectivamente; el número de pacientes en quienes no se recabo la información fue 1 (4%), 2 (8%) y 6 (24 %) respectivamente. Por otra parte, la induración siempre se ubico en la zona de la tumorectomía.

X. DISCUSIÓN

Actualmente, el hipofraccionamiento moderado de 40.05 Gy/ 15 Fx es aceptado como estándar de radioterapia para el cáncer de mama en etapas tempranas, por un creciente número de instituciones de salud en todo el mundo; ya que tiene las ventajas de que sin disminuir el control local y la supervivencia global, reduce en 10 (40%) el número de sesiones comparado con el esquema de 50 Gy/25 Fx; que hasta hace poco era el estándar universalmente aceptado. Es innegable que para los departamentos de radioterapia, usar esquemas de tratamiento con menor número de sesiones implica la atención de más enfermos y por ende disminuye las listas de espera, optimizando también la utilización de los recursos económicos y el rendimiento de las máquinas de radioterapia. Para los pacientes tiene ventajas obvias, como menor número de visitas al hospital, menor carga económica para el presupuesto familiar. Y en megalópolis como la CDMX en la que los tiempos de traslado pueden ser muy prolongados, también puede traducirse en una mejor calidad de vida y en mayor apego al tratamiento. Ni que decir con respecto a los pacientes que acuden a nuestra institución desde otras poblaciones de todos los estados de la república.

El contexto actual de la pandemia por Covid-19 hace muy atractivo probar esquemas cada vez más hipofraccionados, ya que brindan la ventaja adicional de una menor exposición de los pacientes y de las personas de sus redes familiares de apoyo, al riesgo de contagio.

Antes de continuar, es indispensable subrayar que no se pueden hacer comparaciones directas entre nuestro estudio, el cual es una pequeñísima experiencia, y un ensayo clínico de fase III como lo es FAST- Forward; el que por otra parte, es uno de los estándares para la radioterapia en cáncer de mama temprano en el Reino Unido. Sin embargo las comparaciones que hemos hecho son exclusivamente con la finalidad de saber en dónde estamos parados en cuanto a la calidad en la atención de nuestros pacientes que se tratan con el esquema de 20 Gy/5 Fxs.

Cumplimiento de los objetivos de dosis en el volumen blanco (homogeneidad).

Límite de dosis inferior ($V_{95\%} \geq 95$). Conceptualmente significa que el 95% de la dosis de prescripción (26 Gy) o sea 24.7 Gy deben cubrir por lo menos el 95% del volumen blanco de la mama. El 100% de las pacientes lo cumplieron.

Límites de dosis superiores $V_{105\%} \leq 7\%$: significa que 27.82 Gy cubrirán $\leq 7\%$ del volumen mamario; en 8 pacientes (32%) fue mayor. $V_{107\%} \leq 2\%$, 4 pacientes (16%) lo superaron.

La Dmax (dosis máxima de prescripción) $\leq 110\%$ fue mayor en 3 pacientes.

¿Cuáles, son las posibles consecuencias en aquellas pacientes que superaron los límites de dosis superiores?.

Definitivamente no actúan disminuyendo las probabilidades de control local de la neoplasia mamaria, ya que han recibido en pequeños volúmenes, dosis superiores a las deseadas, y en el grueso del volumen mamario han recibido (por lo menos) la dosis mínima capaz de cumplir el objetivo. Más bien atañe a los efectos adversos que pueden presentarse al largo plazo en el tejido mamario.

Por otra parte, desde el punto de vista logístico representa heterogeneidad en la forma en que los físicos del departamento de radioterapia llevan a cabo el plan de tratamiento. Podemos afirmar que en la medida en que se incorporaron nuevos pacientes, el problema se ha resuelto.

Cumplimiento de las restricciones de dosis en los órganos en riesgo.

El 96% de nuestras pacientes cumplieron con las restricciones de dosis-volumen tanto en corazón como en pulmón; una paciente las sobrepasó, ella había sido mastectomizada del lado izquierdo y su anatomía era desfavorable. En el sub-estudio 1 de FAST-Forward 98% de pacientes cumplieron los objetivos. Es muy importante que prácticamente todas nuestras pacientes cumplieron las restricciones, ya que eso disminuye complicaciones a largo plazo.

Logística de tratamiento. La ejecución cotidiana del esquema de 26 Gy/ 5 FXs, es muy demandante, tanto para el personal técnico como para el médico, ya que implica la verificación “In situ” de cada sesión y la corrección pertinente antes del otorgamiento de la sesión; no obstante, tal esfuerzo se ve recompensado al disminuir de 20 a 10 (50%) el número total de sesiones cuando las pacientes reciben boost y cuando no lo reciben disminuye de 15 sesiones a solo 5 (66.6%).

Duración del tratamiento. En el estudio FAST-Forward, las pacientes que no recibieron Boost incluyendo fines de semana y días festivos tuvieron una mediana de 5 días con un rango de 5 a 11. En las pacientes que recibieron boost la mediana fue de 18 con un rango de 7 a 20 [46]. En nuestra experiencia, la que denominamos primera fase (20 Gy/5 Fx) tuvo una mediana de 7 días, mínimo 5, máximo 8. Y la duración total del tratamiento (primera fase + segunda fase o boost) tuvo una mediana de 14 días, un mínimo de 5, y máximo de 23. La explicación de porqué la primera fase duró menos en nuestro estudio, es que procuramos (hasta donde fue posible) que ninguna paciente empezara tratamiento en jueves o viernes, ya que en automático el inicio en esos días de la semana implica dos días de descanso obligatorios (sábado y domingo). Por lo anteriormente expuesto consideramos que tal resultado fue muy similar al del protocolo FAST-Forward.

Toxicidad aguda. Los resultados del subestudio-1 del protocolo FAST-Forward [46]; reportan los porcentajes de la toxicidad en sus pacientes, evaluada al igual que nosotros con la escala RTOG y exclusivamente el peor evento observado, expresado en porcentajes de pacientes evaluados (N°=52) y fue como sigue: G 0, 3 casos (6%); G1 en 32 (62%); G 2 en 14 (27%); G3 en 3 (6%) [46]. Nuestras cifras con respecto al peor evento, pero con el N° total de pacientes fueron como sigue: G 0, en 2 (8%); G1 en 21 (84%); G2 en 1 (4%). Casi seguramente no observamos ningún evento G 3 porque en el seguimiento a 30 días no hubo registro de datos en el expediente de 4 pacientes (16%).

Dolor. Debido a que tal evento adverso no está contemplado en la escala RTOG de toxicidad aguda de radioterapia en cáncer de mama, no podemos hacer ninguna comparación; sin embargo, se deduce que prácticamente nadie, en ninguno de los grandes centros radioterápicos del mundo, siente preocupación por el síntoma dolor.

Sin embargo, en las evaluaciones del cuestionario de calidad de vida EORTC- BR23 aplicado en el estudio FAST-Forward se notifica que hasta el 9% de las pacientes evaluadas que recibieron el esquema de 26 Gy/5FX desarrollaron dolor [40]. En nuestra serie, a 6 meses el 10% de las pacientes evaluadas tuvo dolor. En el estudio FAST-Forward, el mencionado cuestionario de calidad de vida reporta otro evento al que denominan “hipersensibilidad en la mama”, que podría estar relacionado con dolor y se presentó en otro 10.6% de sus pacientes [40].

Fibrosis. El porcentaje máximo de nuestros pacientes en quienes se descubrió fue 20% (N 5), en el estudio FAST- Forward fue de 4 % [46]; no tenemos explicación para el porcentaje que en nuestras pacientes fue 5 veces mayor; tal vez se deba a diferencias en las técnicas quirúrgicas entre centros. Por otra parte, dada la brevedad del seguimiento de nuestro estudio; no está en sus objetivos evaluar toxicidad tardía, ni mucho menos control local.

XI. CONCLUSIONES

El ultrahipofraccionamiento es una opción de tratamiento que sin duda debe evaluarse en todas aquellas pacientes que cumplan los criterios de selección; los resultados publicados no arrojan control local inferior a los del hipofraccionamiento moderado y los eventos adversos tampoco son diferentes. Sin embargo, para aquellos centros de radioterapia, o médicos de instituciones que pretendan empezar a usar este esquema de fraccionamiento, recomendamos que se emprenda con la mayor precaución y calidad posible, en el entendido de que la aplicación de una técnica novedosa no está exenta de riesgos. De igual forma, cualquier duda que pueda surgir debe ser resuelta si es preciso, consultando a las instituciones con mayor experiencia en el tema.

XII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	MA R 21	ABR 21	MA Y 21	JUN 21	JUL 21	AGO 21	SEP 21	OCT 21	NOV 21	DIC 21	ENE 22	FEB 22	MA R 22	ABR 22	MA Y 22	JUN 22	JUL 22	AGO 22	SEP 22	
1																				
2																				
3																				
4																				
5																				
6																				
7																				
8																				
9																				
10																				

1. Solicitud de asesoría
2. Revisión bibliográfica
3. Lectura de artículos
4. Evaluación del diagnóstico y sistema de estudio
5. Redacción de protocolo y marco teórico
6. Recolección de muestra
7. Diseño de base de datos en Excel y SPSS versión 22
8. Análisis de datos
9. Redacción final
10. Presentación de trabajo.

XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>. Cáncer de mama. Organización Mundial de la Salud (2021).
2. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>. Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer 2021.
3. Rebecca L. Siegel MPH, Kimberly D. Miller MPH, Hannah E Fuchs BS, et al; CANCER STATISTICS 2022. *Ca: A Cancer Journal for Clinicians*; 72(1):7-33, first published: 12 January 2022. <https://doi.org/10.3322/caac.21708>
4. inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2021/EAP_LUCHACANCER2021.pdf
5. https://www.inegi.org.mx/app/tabulados/interactivos/?pxq=Mortalidad_Mortalidad_05_c3c4d173-e775-43a4-82f5-4e4d07215c4f&idrt=127&opc=t
6. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario Novena revisión • Colima 2021.
7. Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW, editors (2020). *World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <http://publications.iarc.fr/586>. Licence: CC BY-NC-ND.
8. Blair CK, Robien K, Inoue-Choi M, et al. Physical inactivity and risk of poor quality of life among elderly cancer survivors compared to women without cancer. *The Iowa Women's Health Study. J Cancer Surviv*. 2016; 10: 103-11.
9. Ortiz-Rodríguez SP, Torres-Mejía G, Mainero-Ratchelous F, et al. Actividad física y riesgo de cáncer de mama en mujeres mexicanas. *Salud Publ Mex* 2008; 50(2):126-135.
10. Casla-Barrio S, Sampedro-Molinuelo J, López Díaz de Durana A, et al. Cáncer de mama y ejercicio físico. Estudio piloto. *Rev Andal Med Deporte* 2012; 5(4):134-139.
11. Elme A, Utraianen M, Kellokumpu-Lehtinen P, et al. Obesity and physical inactivity are related to impaired physical health of breast cancer survivors. *Anticancer Res* 2103; 33(4):1595-602.
12. Ottini L, Palli D, Rizzo S et al. Male breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010; 73(2): 141-155.

13. <https://itunes.apple.com/gb/app/breast-cancer-staging-nm-8/id1218852568?mt=8>
14. https://play.google.com/store/apps/details?id=com.wesley.TNMBreast&hl=en_US
15. Halsted WS. The results of radical operations for the cure of cancer of the breast. *Trans Am Surg Assoc.* 1907; 25:61–79.
16. D. H. Patey and W. H. Dyson. The Prognosis of Carcinoma of the Breast in Relation to the Type of Operation Performed. *Br J Cancer.* 1948 Mar; 2(1): 7–13.
17. J L Madden, S Kandalaft, and R A Bourque. Modified radical mastectomy. *Ann Surg.* 1972 May; 175(5): 624–634.
18. R. McWhirter. Clinical trial undertaken in breast cancer in south-east Scotland. *Proc R Soc Med.* 1965 Aug; 58(8):629-30.
19. G Bonadonna, E Brusamolino, P Valagussa, et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med.* 1976 Feb 19; 294(8):405-10.
20. Bernard Fisher , Jong-Hyeon Jeong, Stewart Anderson, et al. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. 2002 Aug 22; 347(8):567-75.
21. Bernard Fisher, Stewart Anderson, John Bryant, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med.* 2002 Oct 17; 347(16): 1233-41.
22. U Veronesi, N Cascinelli, L Mariani, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med.* 2002 Oct 17; 347(16):1227-32.
23. David N. Krag, Stewart J. Anderson, Thomas B. Julian, et al. Dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010 Oct; 11(10): 927–933.
24. Hennequin C, Guillermin S, Quéro L. The sentinel lymph node of breast cancer and the radiation oncologist. *Cancer Radiother.* 2018; 22 (6-7):473-477.
25. Armando E Giuliano, Karla V Ballman, Linda McCall, et al. Effect of Axillary Dissection vs. No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women

- With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017 Sep 12; 318(10):918-926.
26. Donker M, van Tienhoven G, Straver M E, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in Breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15(12):1303-10.
 27. G H Fletcher. Hypofractionation: Lessons from complications. *Radiotherapy and Oncology.* 1991; 20: 10-15.
 28. T Bates, J A Fleming, G Wiernik. Carcinoma of the breast. The effect of dose fractionation and radiotherapeutic technique on survival. *Clin Radiol* 1969 Jul; 20(3):278-86.
 29. T. D. Bates. A prospective clinical trial of postoperative radiotherapy delivered in three fractions per week versus two fractions per week in breast carcinoma. *Clin. Radiol.* 1975; 297-304.
 30. T. D. Bates. The 10-year results of a prospective trial of post-operative radiotherapy delivered in 3 fractions per week versus 2 fractions per week in breast carcinoma. *The British Journal of Radiology.* 1988; 61:625-630.
 31. Whelan T, MacKenzie R, Julian J, et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002 Aug 7; 94(15):1143-50.
 32. Whelan T, Pignol JP, Levin MN J, et al: Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 362:513-20.
 33. Yarnold J, Ashton A, Bliss J, et al. Fractionation sensitivity and dose response of late adverse effects in the breast after radiotherapy for early breast cancer: long-term results of a randomised trial. *Radiother Oncol* 2005; 75: 9-17.
 34. Owen JR, Ashton A, Bliss J, et al: Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: Long-term results of randomised trial. *Lancet* 2006; 7:467-471.
 35. The START Trialists' Group: The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomized trial. *Lancet Oncol* 2008; 9:331-341.

36. The START Trialists' Group: The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for the treatment of early breast cancer: a randomized trial. *Lancet* 2008; 371:1098-1107.
37. B Smith, J Bellon, R Blitzblau, et al. Radiation therapy for the whole breast: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence based guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2018; 8 (3): 147-152.
38. First results of the randomised UK FAST Trial of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer (CRUKE/04/015). *Radiother Oncol.* 2011 Jul; 100 (1):93-100.
39. A M Brunt, J S Haviland, M Sydenham et al. Ten-Year Results of FAST: A Randomized Controlled Trial of 5-Fraction Whole-Breast Radiotherapy for Early Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 38; 28 (October 01, 2020): 3261-3272.
40. A M Brunt, J S Haviland, D A Weathley et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority randomized, phase 3 trial. *THE LANCET.* 2020; 395 (10237): 1613-1623.
41. Mostafa El-Haddad. Alpha/Betha ratio made easy. School of Oncology Cayro University <https://www.youtube.com/channel/UCEHM9IE8KU4JwqdarWEtTg>
42. Fowler JF: The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br J Radiol.* 1989; 62: 679-694.
43. B. Jones, R. G. Dale, C. Deehan et al. The role of biologically effective dose (BED) in clinical oncology. *Clinical Oncology.* 2001;13:71–81
44. J F Fowler, 21 years of Biologically Effective Dose. *Br J Radiol.* 2010 Jul; 83(991): 554–568.
45. Whelan T, Do-Hoon K, J Sussman. Clinical experience using hypofractionated radiation schedules in breast cancer. *Seminars Radiat Oncol.* 2008; 18: 257-264.
46. A. M. Brunt, D. Wheatley, J. Yarnold et al. Acute skin toxicity associated with a 1-week schedule of whole breast radiotherapy compared with a standard 3-week regimen delivered in the UK FAST-Forward Trial. *Radiother Oncol.* 2016; 120(1): 114–118.

47. David Krug; Moderate hypofractionation remains the standard of care for whole-breast radiotherapy in breast cancer: Considerations regarding FAST and FAST-Forward; *Strahlenther Onkol* (2021) 197:269–280.