


















ARTÍCULO DE REVISIÓN

Esquemas de fraccionamiento en radioterapia adyuvante para cáncer de mama: revisión de la evidencia y abordaje terapéutico en el Instituto Nacional de Cancerología, Colombia

Fractionation schemes in adjuvant radiotherapy for breast cancer: review of the evidence and therapeutic approach at the National Institute of Cancerology, Colombia

María Caicedo-Martínez¹, Flavio Jose Rosero-Díaz del Castillo², Luis Guzmán-Abi-Saab³, Ximena Briceño-Morales³, Óscar Andrés Gamboa-Garay⁴, José Alejandro Esguerra-Cantillo⁴, Alex Alvarez-Martínez⁴, Eduardo Guerrero-Lizcano⁴, Holman Ballesteros-Gómez⁴, Luis Felipe Torres-Silva⁴, Carlos Lehmann-Mosquera³, Iván Mariño-Lozano³, Mauricio García-Mora³, Javier Ángel-Aristizábal³, Raúl Suárez-Rodríguez³, Carlos Alfonso Duarte-Torres³, Sandra Esperanza Díaz-Casas³

- 1 Residente de la Especialización en Oncología Radioterápica, convenio Universidad Militar Nueva Granada - Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.
- 2 Especialista en entrenamiento de la Especialización en Mastología, convenio Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.
- 3 Unidad Funcional Seno y Tejidos Blandos, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.
- 4 Grupo Área Oncología Radioterápica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

Fecha de sometimiento: 08/05/2023

Fecha de aceptación: 06/12/2023

Disponible en internet: 27/03/2024

Citación

Caicedo-Martínez M, Rosero-Díaz del Castillo F, Guzmán-Abi-Saab L, Briceño-Morales X, Gamboa-Garay Ó, Esguerra-Cantillo J, *et al.* Esquemas de fraccionamiento en radioterapia adyuvante para cáncer de mama: revisión de la evidencia y abordaje terapéutico en el Instituto Nacional de Cancerología. Rev Col Cancerol. 2024;28(1):7-23. <https://doi.org/10.35509/01239015.973>

Conflictos de interés

Los autores declaran no presentar conflictos de interés.

Correspondencia

María Caicedo-Martínez

Residente de la Especialización en Oncología Radioterápica, convenio Universidad Militar Nueva Granada - Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

Correo electrónico: caicedom.maria@gmail.com, est.maria.caicedom@unimilitar.edu.co

Abstract

Radiotherapy is a fundamental component in the management of breast cancer, particularly in the adjuvant setting, as its benefits in the treatment of breast cancer in terms of local recurrence, disease-free survival, and overall survival have been widely demonstrated. Hypofractionated radiation schedules are the current standard of adjuvant treatment in patients with early-stage breast cancer. Thus, the Radiation Oncology Unit and the Functional Unit for Breast and Soft Tissue Tumors of the Instituto Nacional de Cancerología (INC) (Bogotá, Colombia) decided to review the evidence on the subject and establish indications for different hypofractionation schemes at the INC, both for patients with cancers in early stages and for those with locally advanced tumors.

Keywords: breast neoplasms; radiotherapy; treatment outcome; dose fractionation, radiation; radiation dose hypofractionation; female; postoperative care.

Resumen

La radioterapia es un componente fundamental en el manejo del cáncer de mama, particularmente en el escenario adyuvante, ya que están ampliamente demostrados sus beneficios en el tratamiento y en términos de recidiva local, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. Así, los esquemas de hipofraccionamiento con radioterapia son el estándar de tratamiento adyuvante actual en pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos. Por esta razón, el Grupo Área de Oncología Radioterápica y la Unidad Funcional de Seno y Tejidos Blandos del Instituto Nacional de Cancerología tomaron la decisión de revisar la evidencia sobre el tema y establecer las indicaciones de los distintos esquemas de hipofraccionamiento en el Instituto, tanto para pacientes con cánceres en estadios tempranos como para quienes tuvieran tumores localmente avanzados.

Palabras clave: neoplasias de la mama; radioterapia; resultado del tratamiento; fraccionamiento de la dosis de radiación; hipofraccionamiento de la dosis de radiación; femenino; cuidados posoperatorios.

Introducción

La radioterapia (RT) es un componente fundamental en el manejo integral del cáncer de mama, particularmente en el escenario adyuvante, donde el objetivo de la radiación es erradicar cualquier depósito tumoral microscópico después de la cirugía y mejorar el control locoregional de la enfermedad (1-2). La evidencia científica ha demostrado que en estadios tempranos del cáncer de mama, la RT adyuvante disminuye el riesgo de recurrencia local en cerca del 50% y el riesgo de muerte en un periodo de 15 años pasa de un 25% a un 21% (3-4). Si bien este beneficio es mayor en pacientes con ganglios positivos, se reporta igualmente en pacientes con ganglios clínicamente negativos (3).

Durante años, el régimen estándar de RT posterior a la cirugía por cáncer de mama (cirugía conservadora y mastectomía) consistió en una dosis total de 50 Gy administrada en 25 fracciones de 2 Gy cada una, durante cinco semanas (3), pero la evidencia actual soporta el uso de esquemas hipofraccionados, los cuales consisten en la administración de dosis más altas por fracción y en un menor número de estas, usualmente de 15 a 16 fracciones de 2,7 Gy cada una, para una dosis total de 40,0-42,5 Gy, administradas en un lapso de tres semanas. Los esquemas de RT hipofraccionada han demostrado iguales resultados en términos de toxicidad y desenlaces oncológicos, con relación al fraccionamiento convencional (5-9). En los últimos años, los esquemas de hipofraccionamiento se han vuelto más populares debido a las ventajas que conlleva un menor número de sesiones para completar el tratamiento, lo cual es costo-efectivo, tanto para los servicios de RT como para las pacientes, por el ahorro en tiempo y costos derivados del desplazamiento (10).

Por su parte, los avances en oncología radioterápica han permitido el surgimiento de esquemas de ultrahipofraccionamiento con protocolos de cinco

días de tratamiento, por lo que la Unidad Funcional de Seno y Tejidos Blandos y el Grupo Área de Oncología Radioterápica del Instituto Nacional de Cancerología (INC) tomaron la decisión de revisar la evidencia sobre el tema y establecer las indicaciones de los distintos esquemas de hipofraccionamiento en el INC, tanto para pacientes con tumores en estadios tempranos como para aquellas con tumores localmente avanzados, con el fin de estandarizar y definir las indicaciones de los nuevos esquemas en los pacientes del INC.

Objetivos

1. Revisar la evidencia científica sobre el uso de esquemas de hipofraccionamiento con RT para el tratamiento adyuvante del cáncer de mama.
2. Definir las indicaciones de los diferentes esquemas de hipofraccionamiento con RT para el tratamiento adyuvante del cáncer de mama en el INC.

Justificación

- Está ampliamente demostrado el beneficio de la RT adyuvante en el tratamiento del cáncer de mama en términos de recidiva local, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.
- Los esquemas de hipofraccionamiento con RT son el estándar de tratamiento adyuvante actual en pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos, ya que disminuyen el tiempo del tratamiento y facilitan su aceptación por parte del paciente.
- La toxicidad asociada al tratamiento es similar entre la RT estándar y la RT hipofraccionada en cáncer de mama.
- Una nueva evidencia científica sugiere el potencial beneficio de esquemas ultracortos en la RT para cáncer de mama temprano.

Metodología

Se realizó una revisión no sistemática de la literatura, para lo cual se conformó un grupo compuesto por especialistas en cirugía de seno y tejidos blandos, oncología radioterápica y especialistas en formación en estas mismas especialidades, así como por epidemiólogos clínicos, quienes realizaron la búsqueda, la selección, la extracción, la calificación y la síntesis de la evidencia.

Búsqueda de la información

Se hicieron dos búsquedas de la evidencia disponible, una enfocada a ensayos clínicos y otra a guías de práctica clínica (GPC), empleando como fuentes de información a las bases de datos bibliográficas Pubmed/Medline y Embase, utilizando en ambas términos MeSH (*Medical Subject Headings*), Emtree o de texto libre, previamente seleccionados, los cuales se articularon empleando operadores booleanos. Los filtros aplicados para la consulta fueron literatura publicada desde el año 2015 hasta el año 2022, en idiomas español o inglés.

Los términos de la primera búsqueda, enfocados en ensayos clínicos aleatorizados y en recomendaciones de las sociedades médicas de oncología radioterápica, incluyeron: *breast cancer, breast neoplasms, tumor, breast, ESTRO, SEOR, ASTRO, DEGRO* y *RTOG*. Se obtuvieron un total de 289 artículos científicos.

Posteriormente, los términos de la segunda búsqueda, enfocados a las GPC, incluyeron: *radiotherapy, radiation, irradiation, breast cancer, breast neoplasms* y *tumor breast*. Adicionalmente se aplicaron los siguientes filtros: *Consensus Development Conference, NIH, Guideline* y *Practice Guideline*. Como resultado se obtuvieron 37 GPC.

Selección, calificación y síntesis de la evidencia

Dos autores (Rosero-Díaz del Castillo y Caicedo-Martínez) revisaron de forma independiente todos los artículos y utilizaron los siguientes criterios para la selección de los títulos y los resúmenes más relevantes: ensayos clínicos aleatorizados de fases II o III y que tuvieran brazos que incluyeran normofraccionamiento (definido de 1,8 a 2,0 Gy por fracción), en comparación con el esquema de hipofraccionamiento moderado o ultrahipofraccionamiento. Respecto a las GPC, se efectuó una selección pareada utilizando la metodología AGREE II, que corresponde a las preguntas

PICO (*population, intervention, control* y *outcomes*, por sus siglas en inglés) (anexo 1). Se seleccionaron 11 artículos y 5 GPC consideradas de buena calidad según la metodología AGREE II.

La extracción de los datos se realizó bajo la supervisión de uno de los docentes del servicio (Díaz-Casas), quien indicó a los dos autores previamente mencionados cómo consolidar la información sobre el diseño de los estudios, los objetivos, los resultados y el análisis de los subgrupos, así como las recomendaciones de las GPC. En la síntesis de la evidencia únicamente participaron los dos autores referidos en esta sección.

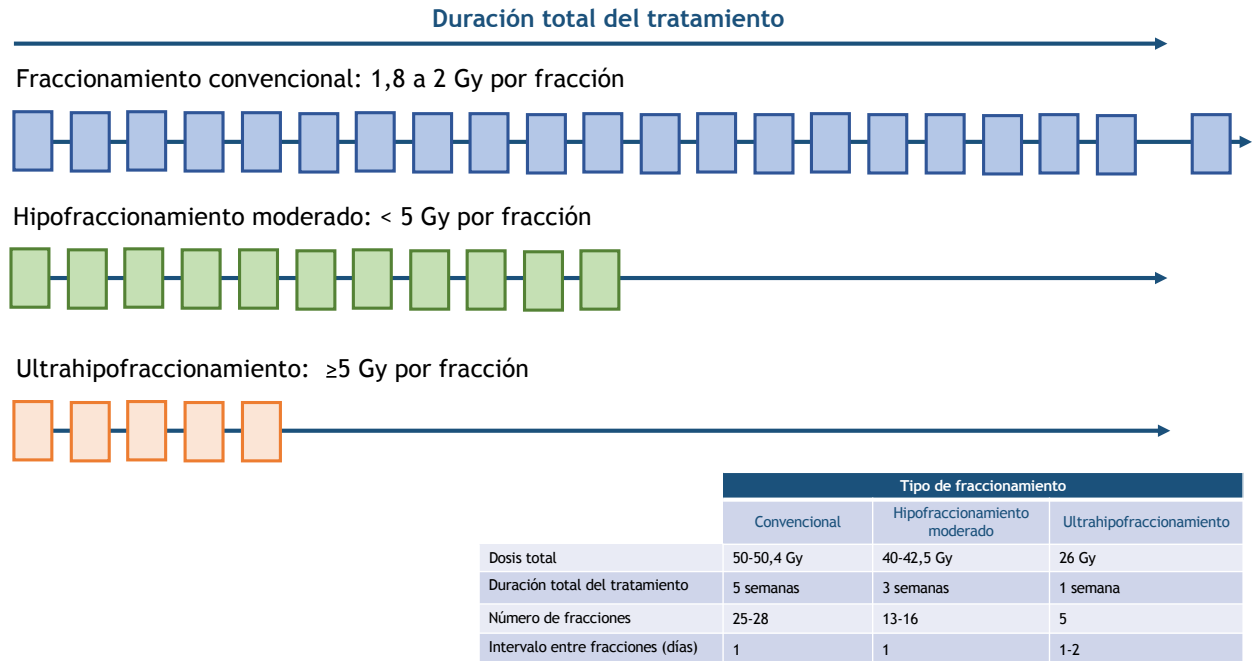
Análisis, discusión y establecimiento del flujograma para el abordaje terapéutico

Posterior a la síntesis de la evidencia, los especialistas en entrenamiento (Caicedo-Martínez y Rosero-Díaz del Castillo) presentaron los resultados de la revisión narrativa en una reunión en conjunto con los dos grupos involucrados (Seno y Tejidos Blandos y Oncología Radioterápica). En esta sesión estuvieron presentes especialistas de ambos campos, así como otros especialistas en entrenamiento. La discusión incluyó la experiencia institucional en el manejo del cáncer de mama y, como resultado de la discusión abierta basada en la evidencia disponible para el tratamiento multidisciplinario de esta patología, se establecieron las indicaciones en un flujograma para el uso de RT en esquema hipofraccionado y ultrahipofraccionado.

Síntesis de la evidencia

Uso de RT hipofraccionada

Anteriormente, los esquemas de RT se administraban con el fraccionamiento convencional, es decir, distribuidos en 25 fracciones con dosis de 1,8 a 2,0 Gy por fracción y a lo largo de cinco semanas ([figura 1](#)). Los estudios iniciales de adyuvancia en cáncer de mama, tanto en estadios tempranos como en los localmente avanzados, incluyen esquemas de normofraccionamiento, ejemplo de esto son los estudios del NSABP-06 en cáncer de mama en estadio temprano, tratados con cirugía conservadora de la mama, y los estudios del Danish 82b en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que fueron llevadas a mastectomía ([11-12](#)).



Fuente: adaptado de (13).

Figura 1. Definición de esquemas de fraccionamiento en cáncer de mama

En las cinco GPC se encontraron recomendaciones sobre el fraccionamiento de la RT adyuvante en cáncer de mama, sustentadas en ensayos clínicos aleatorizados o revisiones sistemáticas. En la [tabla 1](#) se presentan las recomendaciones de los esquemas de fraccionamiento de las guías seleccionadas para las pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos y localmente avanzados.

Tabla 1. GPC seleccionadas

GPC	Características de las pacientes	Recomendaciones	Recomendaciones en población específica	Calidad de la evidencia
Cirugía conservadora de la mama				
NICE (2018) (14)	Ca. mama temprano / avanzado	40,0 Gy en 15 fx		No reportado
ASTRO (2018) (15)	Ca. mama temprano / avanzado*	40,0 Gy en 15 fx o 42,5 Gy en 16 fx	Puede incluir un campo axilar bajo	Alta
ESMO (2019) (16)	Ca. mama temprano / avanzado	40,0-42,5 Gy en 15-16 fx		Alta
NCCN (2022) (17)	cT1-3, cN0 o cN+, M0	40,0-42,5 Gy en 15-16 fx	<ul style="list-style-type: none"> • 45,0-50,4 Gy en 25-28 fx en casos seleccionados. • 28,0 Gy en 5 fx (1 semanal) en pTis/T1/T2/N0, mayores de 50 años. • 26,0 Gy en 5 fx (1 fx diaria) en pacientes seleccionados. Discutir con el paciente. 	Consenso de expertos

GPC	Características de las pacientes	Recomendaciones	Recomendaciones en población específica	Calidad de la evidencia
Cirugía conservadora de la mama				
ESTRO/ACROP (2022) (18)	Ca. mama temprano	40,0-42,5 Gy en 15-16 fx 26,0 Gy en 5 fx	Como SOC o dentro de un ECA	Consenso de expertos
Mastectomía				
ESMO (2019) (16)	Ca. mama temprano / avanzado	40,0-42,5 Gy en 15-16 fx		Alta
NCCN (2022) (17)	Ca. mama avanzado	45,0-50,4 Gy en 25-28 fx		Consenso de expertos
ESTRO/ACROP (2022) (18)	Ca. mama temprano	40,0-42,5 Gy en 15-16 fx 26,0 Gy en 5 fx	Como SOC o dentro de un ECA	Consenso de expertos
Irradiación ganglionar regional				
NICE (2018) (14)	Ca. mama temprano / avanzado	40,0 Gy en 15 fx		No reportado
ESMO (2019) (16)	Ca. mama temprano / avanzado	40,0-42,5 Gy en 15-16 fx		Alta
NCCN (2022) (17)	Ca. mama temprano / avanzado	45,0-50,4 Gy en 25-28 fx		Consenso de expertos

ACROP: Advisory Committee for Radiation Oncology Practice; ASTRO: American Society for Radiation Oncology; Ca.: cáncer; ECA: ensayo clínico aleatorizado; ESMO: European Society for Medical Oncology; ESTRO: The European Society for Radiotherapy and Oncology; fx: fracciones; Gy: Gray; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; NICE: The National Institute for Health and Care Excellence; SOC: standard of care.

* Cualquier estadio en el que la intención sea brindar tratamiento a la mama completa.

Pacientes con cáncer de mama en estadio temprano y con RT adyuvante llevadas a cirugía conservadora de la mama

En las últimas décadas, el riesgo de morir por cáncer de mama ha disminuido en un 50%, gracias a la combinación de la tamización y al tratamiento adyuvante (1-2). Esto ha permitido que el tratamiento quirúrgico conservador de la mama sea el manejo estándar en el cáncer de mama temprano, asegurando que la cirugía conservadora cumpla con los objetivos oncológicos recomendados: remoción completa del tumor, márgenes libres y un resultado estéticamente aceptable (4, 19).

La cirugía conservadora de la mama debe acompañarse en la gran mayoría de los casos de RT adyuvante para disminuir la tasa de recurrencia local. La abstención de RT se limita a pacientes muy cuidadosamente seleccionadas: mayores de 70 años, con tumores de estadio clínico I, luminal A y después de ser evaluadas en una junta multidisciplinaria (20-21). El ensayo clínico aleatorizado NSABP-06, con un seguimiento a

20 años, demostró que la tasa de recurrencia local disminuye de 39,2% a 14,3% ($p < 0,0010$) cuando la RT se asocia al manejo quirúrgico conservador (11). De igual forma, el ensayo clínico aleatorizado MILÁN III reportó que a los 39 meses hubo una disminución en la tasa de recurrencia local, de 8,8% a 0,3% ($p < 0,0010$), cuando se asoció la RT al manejo quirúrgico con cuadrantectomía y vaciamiento axilar (22).

La evidencia disponible llevó a la implementación de la RT adyuvante, estableciendo un régimen estándar de 50 Gy administrado en 25 fracciones de 2 Gy durante cinco semanas (19); no obstante, la tendencia actual es el uso de un régimen hipofraccionado, el cual no ha demostrado diferencias significativas en cuanto a supervivencia libre de la enfermedad o supervivencia global. En la tabla 2 se resumen los ensayos clínicos aleatorizados más relevantes que defienden el uso actual del hipofraccionamiento en cáncer de mama.

En la publicación del año 2002 del ensayo clínico aleatorizado (5), realizado por el grupo canadiense Ontario Clinical Oncology Group (OCOG, según sus siglas en inglés), se comparó el régimen de irradiación

de 42,5 Gy en 16 fracciones durante 22 días vs. 50 Gy en 25 fracciones durante 35 días, con una mediana de seguimiento de 69 meses, donde los resultados fueron: una supervivencia sin recidiva local a cinco años de un 97,2% en el brazo del régimen hipofraccionado vs. un 96,8% en el estándar (diferencia absoluta = 0,4%; IC_{95%} = -1,5%-2,4%). Por otra parte, el ensayo clínico aleatorizado START A (6) reclutó a 1410 pacientes y los aleatorizó a recibir RT posterior a cirugía conservadora en tres diferentes grupos: 50 Gy en 25 fracciones, 39 Gy en fracciones de 3,0 Gy y 42,9 Gy en fracciones de 3,3 Gy. Después de una mediana de seguimiento de 5,1 años, la tasa de recidiva tumoral locorregional a los cinco años fue del 3,6% (IC_{95%} = 2,2-5,1) con el régimen de 50 Gy, del 3,5% (IC_{95%} = 2,1-4,3) con el régimen de 41,6 Gy, y del 5,2% (IC_{95%} = 3,5-6,9) con el régimen de 39 Gy; donde las diferencias absolutas estimadas en las tasas de recaída locorregional a los cinco años, en comparación con 50 Gy, fueron del 0,2% (IC_{95%} = -1,3%-2,6%) con el régimen de 41,6 Gy y del 0,9% (IC_{95%} = -0,8%-3,7%) con el régimen de 39 Gy (6). Estos resultados lograron demostrar que el cáncer de mama y los tejidos

normales que limitan la dosis responden de manera similar al cambio en el tamaño de la fracción de RT. De forma similar, el ensayo clínico aleatorizado START B (7) comparó 50 Gy vs. 40 Gy, encontrando que la tasa de recidiva tumoral locorregional a los cinco años fue del 2,2% (IC_{95%} = 3,0-3,1) en el grupo de 40 Gy y del 3,3% (IC_{95%} = 2,2-4,5) en el grupo de 50 Gy, lo que representa una diferencia absoluta de -0,7% (IC_{95%} = -1,7%-0,9%).

En la actualización de los ensayos clínicos START, con un seguimiento a 10 años, se corroboró que las tasas de recaída local-regional a una década no difirieron significativamente entre los diferentes regímenes de 41,6 Gy, 50 Gy y 39 Gy (6,3%, 7,4% y 8,8%, respectivamente, p=0,4100) (8). Finalmente, la actualización del ensayo clínico del OCOG (9) en el año 2015 mostró que la tasa de recurrencia local a 10 años fue del 6,7% entre la irradiación estándar en comparación con el 6,2% entre el régimen hipofraccionado, mostrando una diferencia absoluta de 0,5 puntos porcentuales entre ambas tasas (IC_{95%} = -2,5-3,5) (9).

Tabla 2. Resumen de ensayos clínicos aleatorizados de fase III de hipo y ultrahipofraccionamiento en cáncer de mama

Referencia	Estudio	Participantes	Comparación	Desenlaces		
				Recurrencia	Desenlaces cosméticos / toxicidad	SG
Fraccionamiento convencional vs. hipofraccionamiento						
10 años						
Whelan <i>et al.</i> (2002) (5)	OCOG	T1 o T2	42,5 Gy/16 fx	6,2% vs. 6,7%	69,8% vs. 71,3%	p=0,7900
Whelan <i>et al.</i> (2010) (9)		N0 CCM Margen (-) Vaciamiento axilar	vs. 50 Gy/25 fx *Sin refuerzo	(dif.abs.=0,5%; IC _{95%} = -2,5-3,5)	(dif. abs.=1,5%; IC _{95%} = -6,9-9,8)	
The START Trialists' Group (2008) (6)	MRC START A	pT1-3a	41,6 Gy/3 fx	41,6 Gy vs.		39 Gy (HR=1,05; IC _{95%} = 0,82-1,34; p=0,6900)
Haviland <i>et al.</i> (2013) (8)		pN0-1 M0 CCM Mastectomía sin reconstrucción inmediata Márgenes ≥1 mm	39 Gy/13 fx vs. 50 Gy/25 fx	50 Gy (HR=0,91; IC _{95%} = 0,59-1,38) 39 Gy vs. 50 Gy (HR=1,18; IC _{95%} = 0,79-1,76)		
The START Trialists' Group (2008) (7)	MRC START B		40 Gy/15 fx	HR=0,70; IC _{95%} = 0,46-1,07; p=0,1000		HR=0,80; IC _{95%} = 0,65-0,99; p=0,0420
Haviland <i>et al.</i> (2013) (8)			vs. 50 Gy/25 fx			

Referencia	Estudio	Participantes	Comparación	Desenlaces		
				Recurrencia	Desenlaces cosméticos / toxicidad	SG
9 años						
Offersen et al. (2020) (23)	DBCG HYPO	>40 años pT1-2 pN0-1 [micrometástasis] M0 CCM CDIS	40 Gy/15 fx vs. 50 Gy/25 fx	3,3% vs. 3,0% (dif. abs.=0,3%; IC _{95%} =-2,3%-1,7%)	Tasa de induración: 11,8% vs. 9,0% (dif. abs.= -2,7%; IC _{95%} =-5,6%-0,2%; p=0,0700)	93,4% vs. 93,4%
5 años						
Shaitelman et al. (2015) (24)	MDACC	>40 años Tis-T2 N0-N1a M0 CCM Margen (-)	42,56 Gy/16 fx vs. 50 Gy/25 fx		Tasa de efectos tóxicos agudos generales ≥ grado 2: 47% vs. 78%; p<0,001	
Wang et al. (2019) (25)	Peking/Beijing study	T3-T4 o ≥4 ganglios linfáticos Mastectomía - sin reconstrucción	43,5 Gy/15 fx vs. 50 Gy/25 fx	8,3% vs. 8,1% (dif. abs.=0,2%; IC _{90%} =-3,0-2,6)	Toxicidad aguda en piel (G3): 3% vs. 8% (p<0,0001)	HR=1,13; IC _{95%} =0,78-1,62; p=0,5260
Ultrahipofraccionamiento						
5 años						
Murray Brunt et al. (2020) (26)	FAST-Forward	pT1-3 N0-1 M0 CMM (93%) Mastectomía	40 Gy/15 fx vs. 27 Gy/5 fx vs. 26 Gy/5 fx	27 Gy: dif. abs=-0,3% (IC _{95%} =-1,0-0,9) 26 Gy: dif. abs=-0,7% (IC _{95%} =-1,3-0,3)	27 Gy: 1,55 (IC _{95%} =1,32-1,8; p<0,0001) 26 Gy: 1,12 (IC _{95%} =0,94-1,34; p=0,2000)	27 Gy: dif. abs.= 0,6% (IC _{95%} =-0,8-2,5) 26 Gy: dif. abs.= -0,2% (IC _{95%} =-1,5-1,5)

CCM: cirugía conservadora de la mama; CDIS: carcinoma ductal *in situ*; DBCG: Danish Breast Cancer Cooperative Group; dif. abs.: diferencia absoluta; fx: fracciones; G: grado; IC: intervalo de confianza; MDACC: MD Anderson Cancer Center; MRC: Medical Research Council; OCOG: Ontario Clinical Oncology Group; SG: supervivencia global.

Supervivencia global

En el ensayo clínico START A (6) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a mortalidad por todas las causas, al comparar 50 Gy (11,2%) vs. 41,6 Gy (11,9%) (HR=1,04; IC_{95%}=0,77-1,40; p<0,8100). Por su parte, en el START B (7) tampoco se encontraron diferencias significativas en cuanto a la recaída locorregional al comparar 40 Gy vs. 50 Gy (HR=0,79; IC_{95%}=0,48-1,29), aunque la recaída a distancia a cinco años fue menor en el grupo de 40 Gy (HR=0,69; IC_{95%}=0,53-0,91), lo que contribuye con mejores tasas de supervivencia

libre de enfermedad y una discreta mejoría en la supervivencia general a favor del grupo de régimen hipofraccionado: 9,6% vs. 12,5% (HR=0,76; IC_{95%}=0,59-0,98; p<0,0300).

Toxicidad

Si bien los estudios demuestran que no hay diferencia significativa en los desenlaces oncológicos, los beneficios en cuanto a toxicidad y calidad de vida se inclinan notoriamente a favor del esquema

hipofraccionado de RT. En el ensayo clínico del año 2002 (5), como se describió anteriormente, se compararon dosis de 42,5 Gy vs. 50 Gy, y con relación al resultado estético se encontró que el porcentaje de pacientes con un resultado cosmético global excelente o bueno a tres años fue de 76,8% vs. 77,0%, y donde los datos a los cinco años fueron de 76,8% vs. 77,4%, respectivamente (por lo que se observa una diferencia absoluta de -0,6%; $IC_{95\%}=-6,5\%-5,5\%$) (5, 9). En el ensayo clínico START A (6), el registro fotográfico del ensayo y las autoevaluaciones de las pacientes comprobaron tasas más bajas de efectos adversos tardíos en el brazo de 39 Gy vs. 50 Gy, con un HR para el cambio tardío en la apariencia de la mama (fotográfica) de 0,69 ($IC_{95\%}=0,52-0,91$; $p=0,0100$). Similar al anterior ensayo, en el START B (7), las autoevaluaciones fotográficas y las de las pacientes indicaron tasas más bajas de efectos adversos tardíos al usarse 40 Gy, en vez de 50 Gy. En un ensayo clínico aleatorizado de Anderson en el año 2015 (citado por 22), se compararon dosis de 42,4 Gy vs. 50,0 Gy, donde se evaluaron los efectos tóxicos entre los diferentes regímenes y se encontró un máximo de dermatitis aguda (36% vs. 69%; $p<0,0010$), prurito (54% vs. 81%; $p<0,0010$), dolor mamario (55% vs. 74%; $p=0,0010$), hiperpigmentación (9% vs. 20%; $p<0,0020$) y fatiga (9% vs. 17%; $p<0,0200$), todos a favor de la dosis de 42,4 Gy. Asimismo, la tasa de efectos tóxicos agudos generales de grado 2 o superior fue menor con el hipofraccionamiento (47% frente a 78%; $p<0,0010$) (24). Basado en la escala de calidad de vida FACT-B, de seis meses después de la irradiación, se reportó menos fatiga en las pacientes asignadas al hipofraccionamiento (0% vs. 6%; $p=0,0100$), menos falta de energía (23% vs. 39%; $p<0,0010$) y menos problemas para satisfacer las necesidades familiares (3% vs. 9%; $p=0,0100$).

También, en la actualización del ensayo clínico del grupo canadiense de Whelan *et al.* (9), se encontró a 10 años que el 71,3% de las mujeres del grupo de control, en comparación con el 69,8% de las mujeres del grupo de radiación hipofraccionada, tuvieron un resultado cosmético bueno o excelente (diferencia absoluta del 1,5% ($IC_{95\%}=-6,9-9,8$). Por último, en un ensayo clínico del *Michigan Radiation Oncology Quality Consortium (MROQC*, según sus siglas en inglés) (27), donde se comparó el hipofraccionamiento vs. la dosis convencional, se reportó que las pacientes que recibieron dosis convencional presentaron una reacción cutánea máxima significativamente mayor: 28,5% vs. 6,6% ($p<0,0010$), mayor porcentaje de dermatitis grado 2 (62,6% vs. 27,4%; $p<0,0010$), dolor (41,1% vs.

24,2%; $p=0,0030$), molestias dolorosas (33,5% vs. 16,0%; $p=0,0010$), molestias por hinchazón (29,6% vs. 15,7%; $p=0,0300$) y fatiga (29,7% vs. 18,9%; $p=0,0200$), pero ligeramente una mayor ausencia de induración cutánea en el seguimiento (84,5% vs. 81,2%; $p=0,0200$) (27).

Los anteriores estudios son la base para las recomendaciones de las diferentes guías internacionales (NICE del 2018 (14), ASTRO del 2018 (15), ESMO del 2019 (16) y NCCN del 2022 (17)), las cuales coinciden en establecer a la RT hipofraccionada como el estándar de manejo actual en la cirugía conservadora de la mama, con dosis de 40 Gy en 15 fracciones o de 42,5 Gy en 16 fracciones.

Esquema de ultrahipofraccionamiento

En Reino Unido y desde el año 2009, el régimen de RT estándar es el esquema de 15 fracciones en tres semanas de tratamiento, sin embargo, en el estudio *FAST-Forward* se comparó este régimen (40 Gy en 15 fracciones) con dos esquemas ultracortos de 27 Gy y de 26 Gy en 5 fracciones, con una media de seguimiento de 71,5 meses, y donde no se encontraron diferencias en la recaída local para los esquemas en estudio, los cuales fueron: para 27 Gy (HR=0,86; $IC_{95\%}=0,51-1,44$) y para 26 Gy (HR=0,67; $IC_{95\%}=0,38-1,16$) y se compararon con el esquema estándar de 40 Gy (40 Gy=1,0%, 27 Gy=0,8% y 26 Gy=0,7%). De igual forma, no se encontraron diferencias significativas con respecto a la recaída locorregional, la recaída a distancia, la supervivencia libre de enfermedad o la supervivencia general (26).

En el apartado de toxicidad, con respecto a los efectos tisulares, se encontró un incremento significativo del riesgo de cualquier efecto moderado o severo en el grupo de 27 Gy, comparado con 40 Gy, donde: OR=1,55; $IC_{95\%}=1,32-1,83$; $p<0,0001$, pero sin diferencia significativa entre los grupos de 26 Gy y 40 Gy, donde OR=1,12; $IC_{95\%}=0,94-1,34$; $p=0,2000$. Este estudio demuestra que el esquema de ultrahipofraccionamiento no es inferior en términos de desenlaces comparado con los esquemas de hipofraccionamiento y puede ser una herramienta de gran utilidad en aquellos escenarios donde el paciente tiene dificultades de acceso para completar el tratamiento y, así mismo, disminuyen los costos para el sistema de salud (28).

Consideraciones del refuerzo al lecho quirúrgico en hipofraccionamiento

En pacientes jóvenes con tumores de alto grado o con márgenes cercanos o positivos, existe evidencia de que brindar un refuerzo al lecho quirúrgico disminuye el riesgo de recaída local. Los ensayos clínicos que han evaluado el beneficio del refuerzo lo han dado de forma secuencial y en fraccionamiento convencional, con dosis totales variables entre 10 Gy y 16 Gy.

El uso de este tipo de refuerzo únicamente fue permitido en los estudios START, aunque en el ensayo clínico *FAST-Forward*, el 24,7% de las mujeres recibieron un refuerzo, no obstante, y a pesar de que era un estudio de ultrahipofraccionamiento, el refuerzo que se administró fue en dosis de normofraccionamiento, alargando el tratamiento de 5 a 15 días.

Con la presentación de los resultados preliminares del ensayo clínico de la *RTOG 10-05* (29) y con las nuevas técnicas de tratamiento, es posible brindar el refuerzo en forma de “refuerzo integrado simultáneo” en una dosis de 48 Gy a 3,2 Gy diarios y, a pesar de que el estudio solo tiene un seguimiento a cinco años y de que se encuentra pendiente la publicación oficial, creemos que esta técnica es una opción válida que permite brindar el refuerzo y conservar el beneficio del tiempo acortado del hipofraccionamiento, con los mismos desenlaces oncológicos y sin mayor toxicidad (tabla 3).

Tabla 3. Estudios de hipofraccionamiento moderado con refuerzo simultáneo integrado.

Referencia	Estudio	Participantes	Comparación	Desenlaces (fraccionamiento convencional vs. hipofraccionamiento)
Vicini <i>et al.</i> (2022) (29)	<i>RTOG</i> 1005	Cirugía conservadora de la mama Estadios 0, I y II	40 Gy/15 fx + refuerzo simultáneo integrado de 48 Gy/15 fx vs. 50 Gy/25 fx + refuerzo secuencial de 12,6 Gy/ 6 fx o 14 Gy/7 fx	A 5 años: Recurrencia ipsilateral: 2,0% vs. 1,9% (HR=1,32; IC _{90%} =0,84-2,05; p=0,0390) Cambios de la mediana del <i>Global Cosmetic Scale</i> (p=0,3300)

fx: fracciones; *RTOG*: *Radiation Therapy Oncology Group*

Pacientes con cáncer de mama y RT adyuvante posmastectomía

En su gran mayoría, los estudios de hipofraccionamiento han incluido a pacientes con cáncer de mama en estadio temprano llevadas a cirugía conservadora de la mama, tal es el caso del estudio del grupo canadiense (5) que solo incluyó a pacientes con estas características. Es por esto que guías como la *NCCN* aún no establecen el hipofraccionamiento moderado como el fraccionamiento de elección en pacientes cuyo campo está dirigido a la pared torácica; no obstante, las guías *NICE* y *ESMO* establecen los esquemas de hipofraccionamiento moderado como el estándar en todas las pacientes que van a recibir tratamiento con RT adyuvante (14, 16-17).

Los estudios START A y START B incluyeron algunas pacientes llevadas a mastectomía, 336 (15%) y 117 pacientes (8%), respectivamente (6-8). Es importante resaltar que el START A (6) incluyó a una proporción más alta de pacientes llevadas a mastectomía por ser un estudio piloto que buscaba medir la sensibilidad de los tejidos normales y el tejido tumoral al tamaño de la fracción. También en el START A, la toxicidad tardía dada por la induración mamaria moderada o marcada, la telangiectasia y el edema mamario fueron significativamente menos frecuentes en el grupo de 39 Gy que en el grupo de 50 Gy, y los efectos del tejido normal no difirieron significativamente entre los grupos de 41,6 Gy y 50 Gy (6). Una reflexión importante sobre este tema es que las pacientes llevadas a mastectomía, por la inclusión de la reja

costal como volumen de tratamiento, pueden tener una mayor cercanía al pulmón y al corazón que las pacientes con cánceres en estadios tempranos y RT a toda la glándula mamaria. En este estudio, las toxicidades como la cardiopatía isquémica, la fractura de costillas sintomáticas y la fibrosis pulmonar sintomática fueron raras a los 10 años de seguimiento y ocurrieron en proporciones muy similares con cada esquema de tratamiento.

El estudio de fase III de Wang *et al.* (25) aleatorizó a 820 pacientes de 18 a 75 años, sometidas a mastectomía y que tenían al menos cuatro ganglios linfáticos axilares positivos o una enfermedad en estadios T3-T4, a recibir irradiación de la pared torácica y a los ganglios, a una dosis de 50 Gy en 25 fracciones durante cinco semanas vs. 43,5 Gy en 15 fracciones durante tres semanas. Con una mediana de seguimiento de 58,5 meses, los investigadores encontraron una incidencia acumulada de recidiva locorregional a cinco años del 8,3% en el grupo de RT hipofraccionada y del 8,1% para el grupo de RT fraccionada convencional ($p < 0,0001$, no inferioridad). En cuanto a la toxicidad, el estudio no encontró diferencias significativas en la toxicidad aguda o tardía, únicamente reportaron menos toxicidad cutánea aguda de grado 3 en el grupo del hipofraccionamiento moderado ($p < 0,0001$).

En cuanto al ultrahipofraccionamiento, el estudio *FAST-Forward* (26) incluyó a menos del 7% de las participantes con cáncer de mama en estadio temprano llevadas a mastectomía: 6,7% en el brazo de 40 Gy, 6,5% en el brazo de 27 Gy y 6,1% en el brazo de 26 Gy, para un total de 264 de las 4096 mujeres. El volumen del tratamiento a medir en el grupo de las pacientes llevadas a mastectomía incluyó los colgajos de piel y los tejidos blandos subyacentes a la fascia profunda, excluyendo el músculo subyacente y la caja torácica. A diferencia del estudio de Wang *et al.* (25) y de los *START* (6-8), el *FAST-Forward* permitió tratar a este grupo de pacientes posterior a la reconstrucción mamaria inmediata (0,6%, 0,8% y 0,5%, en los brazos de 40 Gy, 27 Gy y 26 Gy, respectivamente) (26).

Al tener en cuenta que las pacientes con reconstrucción mamaria inmediata han sido subrepresentadas en los ensayos clínicos, en la actualidad son el sujeto del estudio en curso Alliance A221505 (RT CHARM: ensayo aleatorizado de fase III de radiación posmastectomía hipofraccionada con reconstrucción mamaria), el cual está comparando a pacientes que se someten a una mastectomía con reconstrucción inmediata o diferida, a RT hipofraccionada (42,56 Gy en 16 fracciones) vs. fraccionamiento convencional (50 Gy en 25 fracciones) (30).

En una revisión sistemática de Liu *et al.* (31) que incluyó 25 ensayos clínicos controlados con 3871 pacientes con cáncer de mama posmastectomía, el metaanálisis reveló que no hubo cambios significativos ni diferencias en la supervivencia global (OR=1,08; IC_{95%}=0,87-1,33; $p=0,4900$), supervivencia libre de enfermedad (DFS, según sus siglas en inglés) (OR=1,13; IC_{95%}=0,91-1,40; $p=0,2800$), control locorregional (LRR, según sus siglas en inglés) (OR=1,01; IC_{95%}=0,76-1,33; $p=0,9600$), metástasis a distancia (DM, según sus siglas en inglés) (OR=1,16; IC_{95%}=0,85-1,58; $p=0,3400$), toxicidad cutánea aguda (OR=0,94; IC_{95%}=0,67-1,32; $p=0,7200$), toxicidad pulmonar aguda (OR=0,94; IC_{95%}=0,74-1,20; $p=0,6200$), toxicidad cutánea tardía (OR=0,98; IC_{95%}=0,67-1,32; $p=0,7200$) o toxicidad tardía relacionada con el corazón (OR=1,17; IC_{95%}=0,82-1,65; $p=0,3900$) entre los dos grupos. Los resultados de esta revisión muestran que, en comparación con la RT fraccionada convencional, la RT hipofraccionada no es significativamente diferente respecto a la eficacia o a la toxicidad en posmastectomía de cáncer de mama.

Como se mencionó anteriormente, las GPC *ESMO* y *NICE* recomiendan los esquemas de hipofraccionamiento moderado, como el estándar de tratamiento en todas las pacientes que van a recibir tratamiento con RT adyuvante (14, 16). En el INC, las pacientes con indicación de RT adyuvante a la pared torácica reciben manejo con hipofraccionamiento acorde a la tolerancia de los órganos a riesgo.

Pacientes con cáncer de mama con indicación de irradiación ganglionar regional (RNI, según sus siglas en inglés)

La *RNI* consiste en la irradiación selectiva de los grupos ganglionares del drenaje ganglionar de la mama, el cual incluye los niveles axilares I, II y III, la fosa supraclavicular y, en algunos casos, la irradiación a la cadena mamaria interna ipsilateral. Al tratarse de campos de tratamiento más extensos, el uso del hipofraccionamiento y la inclusión de este grupo de pacientes en los ensayos clínicos aleatorizados ha sido más reservado.

El beneficio de la irradiación ganglionar regional, el cual no es el tema de esta revisión, proviene de los estudios pivotales en pacientes con cáncer de mama en estadio temprano, el MA.20, el *EORTC 22922-10925* y el estudio de investigadores daneses

DBCG-IMN Study (32-33). Todos estos protocolos utilizaron dosis de normofraccionamiento y, por lo anterior, la dosis recomendada para la *RNI* por la *NCCN* y la *DEGRO* es de 45 Gy a 50,4 Gy en 25-28 fracciones a los campos ganglionares regionales. Por el contrario, las guías europeas *NICE* y *ESMO* establecen el uso del hipofraccionamiento moderado como el estándar de tratamiento para la *RNI*, sustentando sus recomendaciones en la inclusión de *RNI* en alguna proporción de pacientes de los ensayos clínicos aleatorizados.

En el *START A* y el *START B*, los campos de irradiación regional incluyeron la fosa supraclavicular, con o sin la cadena axilar. En el *START A*, la decisión de realizar o no *RT* al drenaje ganglionar fue hecha antes de la aleatorización y únicamente se utilizó en el 14% de las pacientes. En el *START B*, únicamente el 7,9% de las pacientes recibieron irradiación ganglionar y en este estudio no se reportaron casos de plexopatía braquial en ninguna de las 82 mujeres en el esquema de 40 Gy en 15 fracciones en la fosa supraclavicular, la axila o ambas.

En el estudio de Wang *et al.* (25), en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado en el escenario de posmastectomía, la *RT* se administró a la pared torácica y la región ganglionar supraclavicular y al nivel III de la axila y ninguna de las pacientes recibió irradiación a los niveles I y II axilar o la cadena mamaria interna. Además, en este estudio no se reportaron diferencias entre la toxicidad aguda y la crónica, sino que únicamente se observaron diferencias en la toxicidad aguda grado 3 a la piel, a favor del grupo del hipofraccionamiento, sin embargo, en otras toxicidades que pudiesen estar relacionadas a un mayor campo de tratamiento, tales como la neumonitis sintomática, el linfedema, la cardiopatía isquémica y la disfunción del hombro, no se vieron diferencias y ninguna de las pacientes presentó plexopatía braquial o fracturas costales durante el seguimiento.

Si bien el protocolo inicial y el estudio principal del *FAST-Forward* no incluyeron la irradiación ganglionar después del reclutamiento, los investigadores abrieron un subestudio para evaluar la seguridad de los esquemas de fraccionamiento del *FAST-Forward*, pero en pacientes que requerían *RT* en la axila o la fosa supraclavicular después de la biopsia del ganglio centinela o solo en la fosa supraclavicular (niveles 3 y 4) después de la disección axilar. En la conferencia del año 2022 de la Organización

Europea de Oncología Radioterápica (*ESTRO*, según sus siglas en inglés), se presentó el resumen con los resultados preliminares de este subestudio, concluyendo que a los 2-3 años de seguimiento no hubo diferencias en los efectos adversos en el brazo u hombro entre fraccionamientos, sin embargo, la evaluación definitiva de no inferioridad debe esperar al análisis primario formal a los cinco años.

Limitaciones

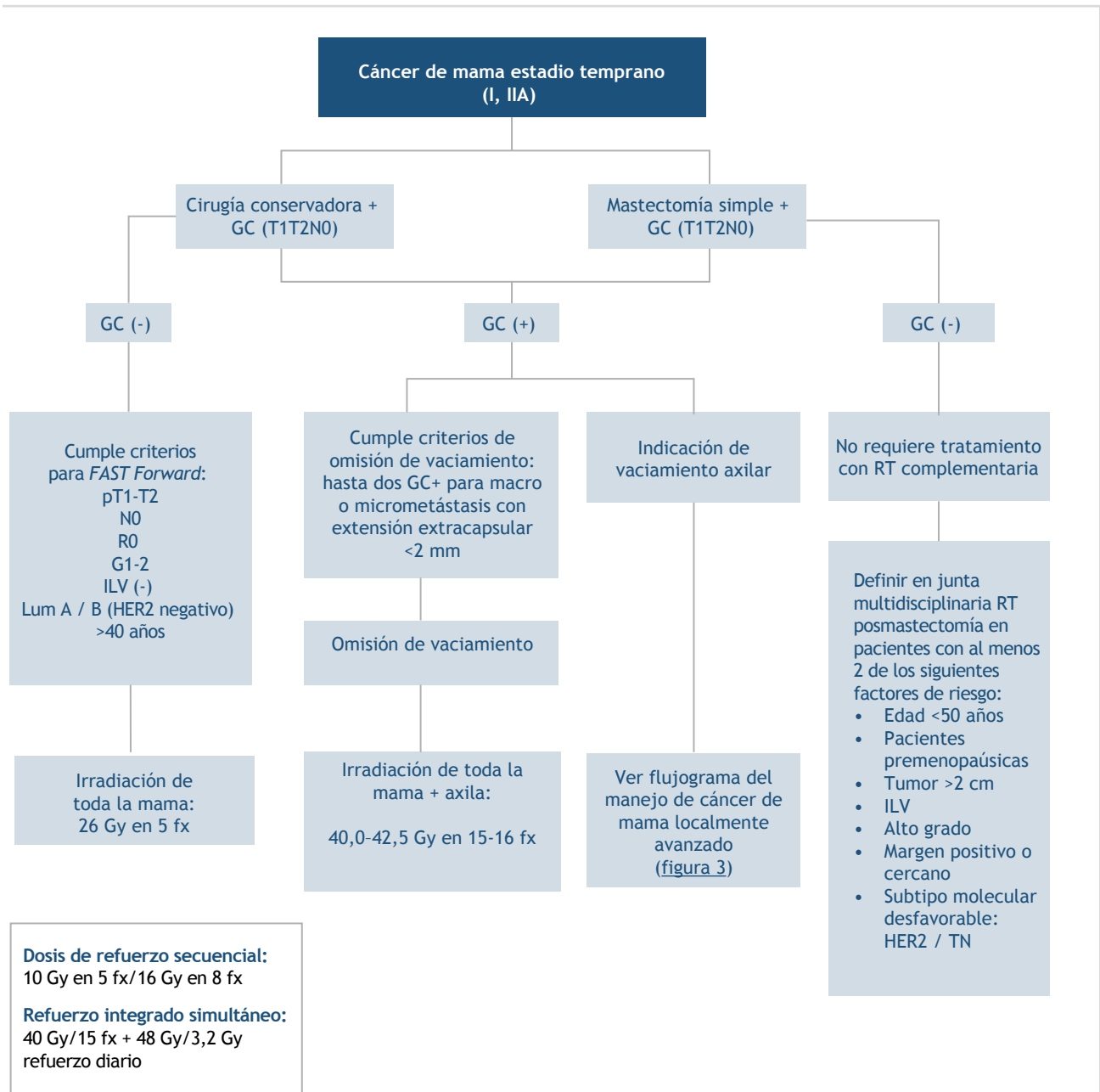
Este trabajo es una revisión no sistemática de la literatura que buscó establecer, al igual que las anteriores actualizaciones, unos flujogramas para el abordaje terapéutico con hipofraccionamiento de las pacientes con cáncer de mama temprano y localmente avanzado en el *INC*. Solo participaron en su discusión y elaboración los especialistas vinculados con el Grupo Área de Oncología Radioterápica y la UF de Seno y Tejidos Blandos del *INC* además los especialistas en formación en estas mismas especialidades. Este artículo no es una guía y el documento no plantea recomendaciones de práctica clínica, aunque puede ser útil para otras instituciones.

Conclusiones

El hipofraccionamiento moderado es considerado en la actualidad una práctica estándar en la *RT* adyuvante para el cáncer de mama y aunque los esquemas de ultrahipofraccionamiento vienen en auge, por el momento la evidencia sugiere su uso únicamente en cáncer de mama en estadio temprano, e idealmente en pacientes con factores de buen pronóstico. Si bien los ensayos clínicos no han incluido la irradiación ganglionar regional, las nuevas técnicas de *RT* permiten una adecuada protección de los órganos a riesgo, por lo que se considera que, si cumplen con las dosis de restricción, estos esquemas deben priorizarse, al tener en cuentas las ventajas en términos de costo-efectividad y adherencia de las pacientes al tratamiento hipofraccionado.

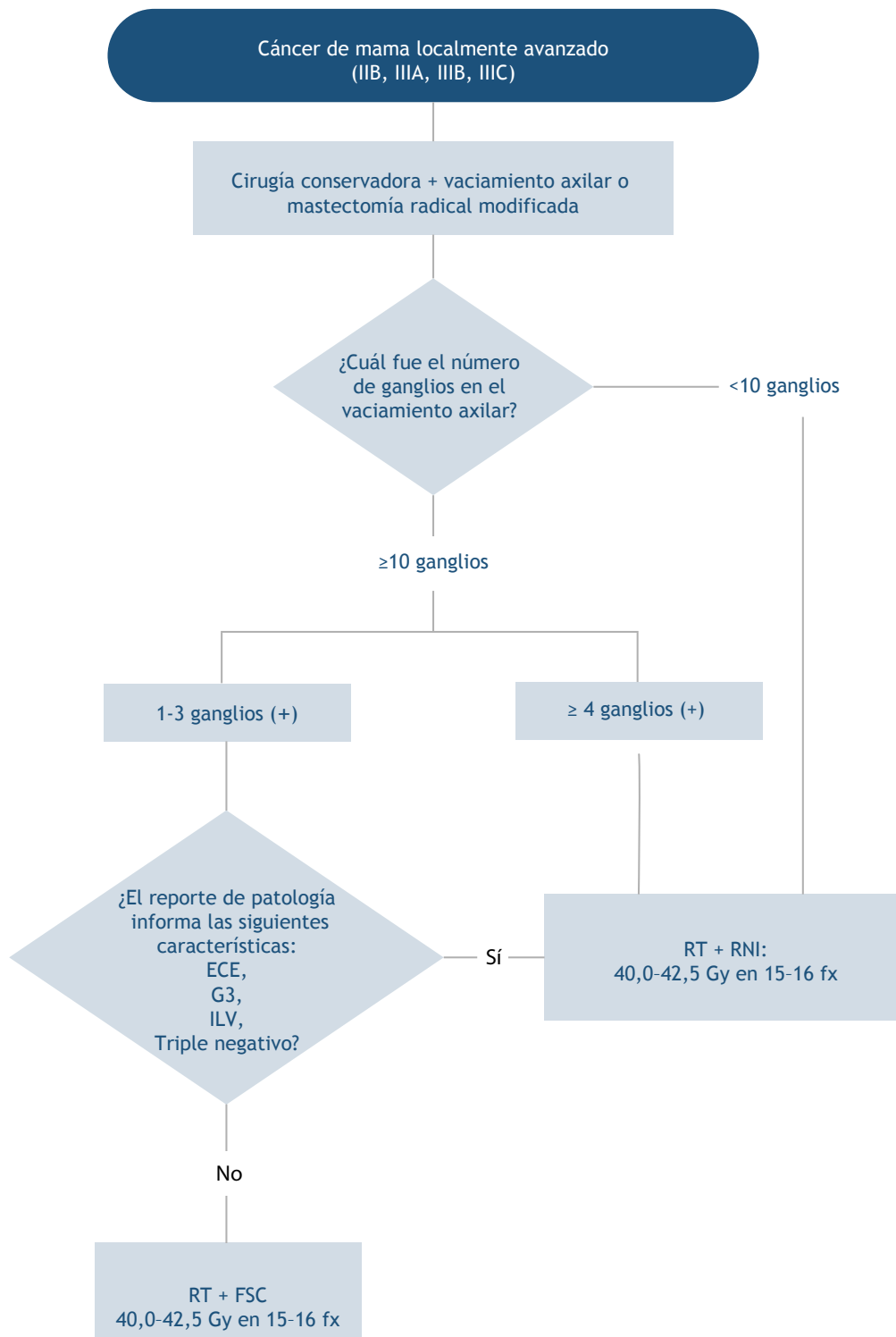
Conducta adoptada por el Grupo Área de Oncología Radioterápica y la Unidad Funcional de Seno y Tejidos Blandos del INC (figuras 2 y 3)

1. Se consideran candidatas para el ultrahipofraccionamiento con esquema *FAST-Forward* (26 Gy en 5 fracciones) a las pacientes con cáncer de mama temprano en estadios I y IIA que sean llevadas a cirugía conservadora con tumores T1 y T2, ganglio centinela negativo, grados histológicos I y II, margen quirúrgico negativo (R0), sin invasión linfovascular, subtipo biológico luminal A o luminal B, HER2 negativo y mayores de 50 años.
2. Se discutirá en juntas sobre las pacientes con estadios T1-T2N0, llevadas a quimioterapia neoadyuvante, aquellas con edades entre 40 y 50 y subtipos moleculares HER2 + y triple negativo.
3. Se consideran candidatas para hipofraccionamiento moderado aquellas pacientes con cáncer de mama temprano en estadios I y IIA que sean llevadas a cirugía conservadora de la mama y con ganglio centinela positivo y quienes cumplan con los criterios para omisión de vaciamiento axilar: hasta dos ganglios centinelas positivos para macro o micrometástasis con extensión capsular menor de 2 mm, a recibir irradiación de toda la mama más irradiación del campo axilar.
4. Las pacientes con cáncer de mama temprano (T1 y T2 con márgenes negativos) llevadas a cirugía radical (mastectomía y vaciamiento) y con ganglio centinela negativo no tienen indicación de RT adyuvante. Se debe definir en junta multidisciplinaria sobre la RT posmastectomía en pacientes con al menos dos de los siguientes factores de riesgo: edad <50 años/pacientes premenopáusicas, tumor >2 cm, invasión linfovascular (ILV), alto grado, margen positivo o cercano y subtipo molecular desfavorable: HER2/TN.
5. Las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, sometidas a cirugía conservadora más vaciamiento axilar o a cirugía radical (mastectomía) que tengan entre uno y tres ganglios positivos, sin ILV, grado histológico I o II, sin extensión extracapsular y que no sean subtipo triple negativo, deben recibir RT con hipofraccionamiento moderado con campo en fosa supraclavicular.
6. Las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, sometidas a cirugía conservadora más vaciamiento axilar o a cirugía radical (mastectomía y vaciamiento), que tengan entre uno y tres ganglios positivos, con ILV, grado histológico III, con extensión extracapsular y subtipo triple negativo; o aquellas con más de cuatro ganglios positivos o que el vaciamiento axilar reporte menos de 10 ganglios, deben recibir RT con irradiación ganglionar regional de 40-42,5 Gy en 15 o 16 fracciones.
7. Se recomiendan técnicas de tratamiento conformacionales como radioterapia de intensidad modulada (*IMRT*, según sus siglas en inglés), arcoterapia volumétrica modulada (*VMAT*, según sus siglas en inglés) y radioterapia guiada por imágenes (*IGRT*, según sus siglas en inglés) en pacientes con indicación de *RNI*, ultrahipofraccionamiento o refuerzo simultáneo integrado.



fx: fracciones; GC: ganglio centinela; ILV: invasión linfovascular; Lum: luminal; RNI: radioterapia ganglionar regional; RT: radioterapia; TN: triple negativo.

Figura 2. Hipofraccionamiento en cáncer de mama temprano



ECE: extensión extra capsular; *fx*: fracciones; *FSC*: fosa supraclavicular; *G3*: grado 3; *ILV*: invasión linfocelular; *RNI*: radioterapia ganglionar regional; *RT*: radioterapia

Figura 3. Hipofraccionamiento en cáncer de mama localmente avanzado (IIB, IIIA, IIIB, IIIC)

Referencias

- Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7-34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>
- Ministerio de Salud y Protección Social; Departamento Administrativo de Ciencia Tecnología e Innovación en Salud (Colciencias). Guía de Práctica Clínica (GPC) para la detección temprana, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación de pacientes con cáncer de mama. Bogotá: Colciencias; 2013. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/1/Gu%C3%ADa%20de%20Pr%C3%A1ctica%20Cl%C3%ADnica%20de%20Cancer%20de%20Mama%20versi%C3%B3n%20completa.pdf>
- Borger J. The impact of surgical and pathological findings on radiotherapy of early breast cancer. *Radiother Oncol.* 1991;22(4):230-36. [https://doi.org/10.1016/0167-8140\(91\)90154-9](https://doi.org/10.1016/0167-8140(91)90154-9)
- EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group). Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet.* 2014;383(9935):2127-35. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)60488-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)60488-8)
- Whelan T, MacKenzie R, Julian J, Levine M, Shelley W, Grimard L, et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *JNCI.* 2002;94(15):1143-50. <https://doi.org/10.1093/jnci/94.15.1143>
- The START Trialists' Group. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2008;9(4):331-41. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(08\)70077-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(08)70077-9)
- The START Trialists' Group. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet.* 2008;371(9618):1098-107. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)60348-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(08)60348-7)
- Haviland J, Owen J, Dewar J, Agrawal R, Barrett J, Barrett-Lee P, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2013;14(11):1086-94. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70386-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70386-3)
- Whelan T, Pignol J-P, Levine M, Julian J, MacKenzie R, Parpia S, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2010;362:513-20. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0906260>
- Lievens Y. Hypofractionated breast radiotherapy: financial and economic consequences. *The Breast.* 2010;19(3):192-7. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2010.03.003>
- Fisher B, Anderson S. Conservative surgery for the management of invasive and noninvasive carcinoma of the breast: NSABP trials. *World J Surg.* 1994;18(1):63-9. <https://doi.org/10.1007/BF00348193>
- Overgaard M, Hansen P, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med.* 1997;337(14):949-55. <https://doi.org/10.1056/NEJM199710023371401>
- Arcangeli S, Greco C. Hypofractionated radiotherapy for organ-confined prostate cancer: is less more? *Nat Rev Urol.* 2016;13:400-8. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2016.106>
- NICE. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management. Londres: National Institute for Health and Care Excellence; 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519155/>
- Smith B, Bellon J, Blitzblau R, Freedman G, Haffty B, Hahn C, et al. Radiation therapy for the whole breast: executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *PRO.* 2018;8(3):145-52. <https://doi.org/10.1016/j.prro.2018.01.012>
- Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio I, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1194-220. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz173>
- Gradishar W, Moran M, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison K, et al. Breast cancer, version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20(6):691-722. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0030>
- Meattini I, Becherini C, Boersma L, Kaidar-Person O, Nader G, Montero A, et al. European Society for Radiotherapy and Oncology Advisory Committee in Radiation Oncology Practice consensus recommendations on patient selection and dose and fractionation for external beam radiotherapy in early breast cancer. *Lancet Oncol.* 2022;23(1):e21-31. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00539-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00539-8)
- Yarnold J, Ashton A, Bliss J, Homewood J, Harper C, Hanson 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. *Rad Onc.* 2005;75(1):9-17. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2005.01.005>
- Kunkler I, Williams L, Jack W, Cameron D, Dixon J. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(3):266-73. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)71221-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)71221-5)
- Hughes K, Schnaper L, Bellon J, Cirrincione C, Berry D, McCormick B, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol.* 2013;31(19):2382-7. <https://doi.org/10.1200/jco.2012.45.2615>
- Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, 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;347(16):1227-32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020989>
- Offersen B, Alsner J, Nielsen H, Jakobsen E, Nielsen M, Krause M, et al. Hypofractionated versus standard fractionated radiotherapy in patients with early breast cancer or ductal carcinoma in situ in a randomized phase iii trial: the DBCG HYPO trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(31):3615-25. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01363>
- Shaitelman S, Schlembach P, Arzu I, Ballo M, Bloom E, Buchholz D, et al. Acute and short-term toxic effects of conventionally fractionated vs hypofractionated whole-breast irradiation: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2015;1(7):931. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.2666>

25. Wang S-L, Fang H, Song Y-W, Wang W-H, Hu C, Liu Y-P, *et al.* Hypofractionated versus conventional fractionated postmastectomy radiotherapy for patients with high-risk breast cancer: a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(3):P352-60. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(18\)30813-1](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30813-1)
26. Murray A, Haviland J, Wheatley D, Sydenham M, Alhasso A, Bloomfield D, *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, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395(10237):1613-26. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30932-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30932-6)
27. Jagsi R, Griffith K, Boike T, Walker E, Nurushev T, Grills I, *et al.* Differences in the acute toxic effects of breast radiotherapy by fractionation schedule: comparative analysis of physician-assessed and patient-reported outcomes in a large multicenter cohort. *JAMA Oncol.* 2015;1(7):918. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.2590>
28. Yaremko H, Locke G, Chow R, Lock M, Dinniwell R, Yaremko B. Cost minimization analysis of hypofractionated radiotherapy. *Curr Oncol.* 2021;28(1):716-25. <https://doi.org/10.3390/curroncol28010070>
29. Vicini F, Winter K, Freedman G, Arthur D, Hayman J, Rosenstein B, *et al.* NRG RTOG 1005: a phase III trial of hypofractionated whole breast irradiation with concurrent boost vs. conventional whole breast irradiation plus sequential boost following lumpectomy for high risk early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2022;114(3):S1. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2022.07.2320>
30. Poppe M. RT CHARM: phase III randomized trial of hypofractionated post mastectomy radiation with breast reconstruction. [citado 2024 mzo. 7]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03414970>
31. Liu L, Yang Y, Guo Q, Ren B, Peng Q, Zou L, *et al.* Comparing hypofractionated to conventional fractionated radiotherapy in postmastectomy breast cancer: a meta-analysis and systematic review. *Rad Oncol.* 2020;15(1):17. <https://doi.org/10.1186/s13014-020-1463-1>
32. Poortmans P, Weltens C, Fortpied C, Kirkove C, Peignaux-Casasnovas K, Budach V, *et al.* Internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain irradiation in stage I-III breast cancer (EORTC 22922/10925): 15-year results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(12):1602-10. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30472-1](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30472-1)
33. Thorsen L, Overgaard J, Matthiessen L, Berg M, Stenbygaard L, Pedersen A, *et al.* Internal mammary node irradiation in patients with node-positive early breast cancer: fifteen-year results from the Danish Breast Cancer Group internal mammary node study. *J Clin Oncol.* 2022;40(36):4198-206. <https://doi.org/10.1200/jco.22.00044>

Anexo 1. Preguntas PICO de esquemas de fraccionamiento en RT adyuvante en mama

Pregunta 1			
En pacientes con cáncer de mama estadios I-IIA, en quienes se realizó cirugía conservadora de la mama y recibieron RT adyuvante, ¿cuál esquema de fraccionamiento y dosis se indicó en términos de supervivencia libre de recaída locorregional, supervivencia libre de enfermedad, supervivencia global y toxicidad?			
Población	Intervención	Comparador	O (desenlaces)
Pacientes con cáncer de mama estadios I-IIA, con cirugía conservadora de la mama y RT adyuvante	Hipofraccionamiento	Normofraccionamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia libre de recaída locorregional • Supervivencia libre de enfermedad • Supervivencia global • Toxicidad
Pregunta 2			
En pacientes con cáncer de mama estadios I - IIA, en quienes se realizó mastectomía y recibieron RT adyuvante, ¿cuál fue el esquema de fraccionamiento y dosis que se indicó en términos de supervivencia libre de recaída locorregional, supervivencia libre de enfermedad, supervivencia global y toxicidad?			
Población	Intervención	Comparador	O (desenlaces)
Pacientes con cáncer de mama estadios I-IIA con mastectomía y RT adyuvante	Hipofraccionamiento	Normofraccionamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia libre de recaída • Supervivencia libre de enfermedad • Supervivencia global • Supervivencia de cáncer específica • Toxicidad
Pregunta 3			
En pacientes con cáncer de mama avanzado posmastectomía que recibieron RT adyuvante, ¿cuál fue el esquema de fraccionamiento y dosis que se indicó en términos de supervivencia libre de recaída locorregional, supervivencia libre de enfermedad, supervivencia global y toxicidad?			
Población	Intervención	Comparador	O (desenlaces)
Pacientes con cáncer de mama localmente avanzado IIB-III	RT adyuvante hipofraccionada	RT adyuvante normofraccionada	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia libre de recaída • Supervivencia libre de enfermedad • Supervivencia global • Supervivencia de cáncer específica • Toxicidad

RT: radioterapia