

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS**  
**DEPARTAMENTO ESTUDIOS AVANZADOS**  
**COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN RADIOONCOLOGÍA**  
**DEPARTAMENTO EVALUACIÓN PROFESIONAL**



**TÍTULO**

**“EXPERIENCIA EN EL CONTROL LOCORREGIONAL Y TOXICIDAD DÉRMICA AGUDA Y CRÓNICA DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA EN ETAPAS LOCALES Y LOCALMENTE AVANZADAS TRATADAS CON RADIOTERAPIA ADYUVANTE HIPOFRACCIONADA COMPARADA CON FRACCIONAMIENTO CONVENCIONAL EN EL CENTRO ONCOLÓGICO ESTATAL EN EL PERIODO DE MARZO DE 2014 A MARZO DE 2017.”**

**CENTRO ONCOLOGICO ESTATAL ISSEMYM**  
**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN RADIOONCOLOGÍA**  
**PRESENTA:**

**M.C. José María Orive Ballesteros**

**Directores de tesis:**

**Esp. En R.O. Cristina Rodríguez Acosta**

**Dr. En C. Alberto E. Hardy Pérez**

**Revisores:**

**Esp. En R.O. Alejandro Antonio Sánchez Cruz**

**Esp. En R.O. Palemón Gutiérrez Balderas**

**Esp. En C.O. Juan Manuel Medina Castro**

**Toluca, Estado de México 2019.**

## INDICE

1. MARCO TEORICO.....	1
2. JUSTIFICACIONES.....	24
3. OBJETIVOS .....	25
4. METODOLOGÍA.....	26
5. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES .....	29
6. IMPLICACIONES ETICAS .....	34
7. RESULTADOS .....	35
8. ANALISIS DE RESULTADOS .....	52
9. DISCUSIÓN.....	58
10. CONCLUSIONES.....	60
11. RECOMENDACIONES.....	61
12. BIBLIOGRAFÍA.....	62
13. ANEXOS.....	66

## RESUMEN

### INTRODUCCION

El cáncer de mama representa un problema de salud pública; es el tipo de cáncer más frecuente. El tratamiento del cáncer de mama se considera multimodal; la radioterapia conlleva una serie de efectos secundarios, siendo los más observados, los efectos dérmicos, los cuales pueden ser agudos (dentro de los primeros 3 meses de haber iniciado el tratamiento) o crónicos (después de 3 meses). El hipofraccionamiento consiste en dar el tratamiento con radioterapia, en menos sesiones totales con mayores dosis prescritas por fracción.

### OBJETIVO

Valorar en pacientes con cáncer de mama en etapas tempranas y localmente avanzadas, si existe diferencia en control loco regional y toxicidad aguda/crónica dérmica, en un grupo tratado con radioterapia adyuvante con fraccionamiento convencional y otro con esquema hipofraccionado, tratadas en el Centro Oncológico Estatal ISSEMyM en el periodo de marzo de 2014 a marzo de 2017

### METODO

Estudio observacional retrospectivo, de cohorte histórica con seguimiento al primer año posterior al tratamiento. Muestreo no probabilístico. Se analizaron 478 expedientes de pacientes con cáncer de mama local y localmente avanzado (radioterapia 2014-2017).

### RESULTADOS

- Se realizó un pareo a conveniencia, analizándose un total de 152 pacientes.
- El hipofraccionamiento más utilizado fue el de 42.5 Grays en 16 fracciones.
- Se presentó menor toxicidad aguda en el grupo de hipofraccionamiento.

- Las recurrencias se presentaron en mayor proporción en etapas clínicas IIIA y IIB, así como en el subtipo molecular HER2 neu positivo.
- No hubo diferencias en cuestión de supervivencias, comparando hipofraccionamientos y el fraccionamiento convencional.

## CONCLUSIONES

- Este estudio demuestra que el tratamiento con radioterapia hipofraccionada no es inferior en control local, comparado con el fraccionamiento convencional.
- En cuestión de toxicidad se encontró un mejor perfil del hipofraccionamiento, mismo en los que recibieron la radioterapia hipofraccionada.
- Se recomienda individualizar los pacientes, tomando en cuenta todos los factores disponibles para tomar la decisión del tratamiento.

## ABSTRACT

### INTRODUCTION

Breast cancer represents a public health problem; It is the most frequent type of cancer. The treatment of breast cancer is considered multimodal; Radiotherapy involves a series of side effects, the most observed being the dermal effects, which can be acute (within the first 3 months after starting treatment) or chronic (after 3 months). The hypofractionation consists of giving the treatment with radiotherapy, in less total sessions with higher doses prescribed per fraction.

### OBJECTIVE

Evaluate in patients with breast cancer in early and locally advanced stages, if there is a difference in loco regional control and acute / chronic dermal toxicity, in a group treated with adjuvant radiotherapy with conventional fractionation and another with a hypofractionated scheme, treated in the State Cancer Center ISSEMyM in the period from March 2014 to March 2017

### METHOD

Retrospective, observational, historical cohort study with follow-up to the first year after treatment. Non-probabilistic sampling. We analyzed 478 records of patients with local and locally advanced breast cancer (radiotherapy 2014-2017).

### RESULTS

- A matching was carried out, analyzing a total of 152 patients.
- The most commonly used hypofractionation was 42.5 Grays in 16 fractions.
- There was less acute toxicity in the hypofractionation group.
- Recurrences were presented in greater proportion in clinical stages IIIA and IIB, as well as in the HER2 neu positive molecular subtype.

- There were no differences in terms of survival, comparing hypofractions and conventional fractionation.

## CONCLUSIONS

- This study demonstrates that treatment with hypofractionated radiotherapy is not inferior in local control, compared with conventional fractionation.
- In terms of toxicity, a better hypofraction profile was found, even in those who received hypofractionated radiotherapy.
- It is recommended to individualize patients, taking into account all the factors available to make the treatment decision.

## **MARCO TEORICO**

### **Introducción**

A nivel mundial, el cáncer de mama, en el grupo de neoplasias, es el que se diagnostica con mayor frecuencia, siendo la principal causa de muerte en mujeres; en Estados Unidos, es la segunda causa más común de muerte en este grupo, siendo el más afectado en mortalidad el de mujeres de 40 a 49 años.

El cáncer de mama se trata con un enfoque multidisciplinario que incluye oncología quirúrgica, radio-oncología y oncología médica, siendo esto asociado a disminución en la mortalidad por esta neoplasia [1].

### **Epidemiología del cáncer de mama**

Se estima que cada año se diagnostican cerca de 1.67 millones de mujeres con cáncer de mama y 522,000 pacientes fallecen por esta enfermedad. De acuerdo a la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer, el cáncer de mama ocupa el primer lugar en incidencia y mortalidad de las neoplasias malignas en el género femenino. Se reportaron 20,444 casos nuevos para el mismo año, con incidencia de 24.8% y la tasa de incidencia estandarizada por edad por 100.000 habitantes, para la estructura de la población mundial fue de 35.3; se reportó prevalencia a 5 años de 34.3% [2].

En Estados Unidos la tasa de mortalidad por este cáncer ha disminuido 38% de 1989 al 2014 en el género femenino, sin embargo esta enfermedad se encuentra dentro de las principales causas que llevan a la muerte en mujeres menores de 40 años [3].

En México el cáncer de mama se diagnostica en promedio a los 53 años. Hasta 11% de las mujeres mexicanas diagnosticadas con cáncer de mama son menores

de 40 años [4]. Desde 2006 en México, el cáncer de mama es el más común en género femenino, superando el cáncer cérvico-uterino [5]. El Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), en el año 2012 se reportó una incidencia de 26,64 casos por 100,000 mujeres mayores de 20 años y es la segunda causa de muerte por cáncer en este mismo grupo de edad, con un 15,4%. En la población mexicana, alrededor de 25 mujeres son diagnosticadas de cáncer de mama diariamente. Se ha convertido en un tema de salud pública, dado el aumento en el número de casos y defunciones por esta causa [6].

### **Factores de alto riesgo**

El riesgo de cáncer de mama aumenta con la *edad*. Utilizando datos de la base de datos de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER), la probabilidad de que una mujer desarrolle éste tipo de cáncer en los Estados Unidos entre 2011 y 2013 fue [7]:

- Nacimiento hasta los 49 años - 1.9 (1 en 53 mujeres)
- Edad 50 a 69 - 2.3 (1 en 44 mujeres)
- Edad 60 a 69 - 3.5 (1 en 29 mujeres)
- Mayor de 70 años: 6.8 (1 de cada 15 mujeres)
- Nacimiento hasta la muerte: 12.4 (1 de cada 8 mujeres)

*Género femenino*: el cáncer de mama ocurre 100 veces más frecuentemente en mujeres que en hombres [8].

*Raza blanca*: la tasa más alta de cáncer de mama ocurre entre mujeres blancas [9].

*Peso:* la obesidad (índice de masa corporal  $\geq 30$  kg / m<sup>2</sup>) se asocia con un aumento general de la morbilidad y la mortalidad; el riesgo de cáncer de mama asociado con el IMC parece depender del estado menopáusico de las mujeres.

*Niveles de estrógeno:* los niveles altos de estrógenos endógenos aumentan el riesgo de cáncer de mama (particularmente cáncer de mama con receptores hormonales positivos) en mujeres posmenopáusicas y premenopáusicas. Para las mujeres posmenopáusicas, la correlación entre un mayor riesgo de cáncer de mama y el aumento de los niveles de la hormona (por ejemplo, estradiol, estrona) ha sido constante [10].

## **Patología**

Más de 95% de las neoplasias de la mama, surgen del epitelio como tal, por lo que son carcinomas. A grandes rasgos, los carcinomas de mama se pueden dividir en 2 grandes grupos: carcinoma in situ y carcinoma infiltrante.

La distribución de subtipos invasivos incluye de 70 a 80% de células ductales infiltrantes, mientras que 10% son lobulillares infiltrantes; el porcentaje restante se dividen en mucinosos, papilares, tubulares y medulares.

En años mas recientes, se ha vuelto características importantes la identificación de expresión de receptores de estrógenos y de progesterona, así como el factor de crecimiento epidérmico HER 2. Utilizados para clasificación de los tumores epiteliales de mama [11].

Los cuatro subtipos moleculares son los siguientes: (a) luminal A, (b) luminal B, (c) tipo HER2 y (d) basal like. Los dos subtipos luminales comprenden la mayoría de los cánceres de mama ER-positivos y se caracterizan por una alta expresión de los genes relacionados con los receptores de hormonas. El subtipo con HER2 sobreexpresado se caracteriza por una alta expresión de genes relacionados con la proliferación de HER2 y una baja expresión de genes relacionados con HR. El

subtipo basal se caracteriza por la ausencia de expresión de receptores hormonales y HER2 y tiene una alta expresión de genes de proliferación [12].

### **Rutas de diseminación**

La diseminación local, linfática y hematológica, son las rutas más comúnmente presentes en el cáncer de mama; la diseminación local se refiere al involucro sobre la piel y por debajo de la pared torácica; lo cual puede ocurrir en pacientes con enfermedad avanzada (T4). Hablar de diseminación linfática local, involucra hablar principalmente la cadena axilar ipsilateral, la cual es la vía más común de diseminación del cáncer de mama. Dentro de la enfermedad ganglionar también debemos tomar en cuenta la afectación de cadenas ganglionares supra e infraclavicular (a través de los músculos pectorales), por último los ganglios de la cadena mamaria interna, forman parte de la diseminación linfática locorregional, siendo la menos frecuente, presentándose menos de 10% si se encuentra negativa la enfermedad axilar. La diseminación hematológica, se considera cuando la enfermedad se presenta en órganos distantes, siendo los sitios más comúnmente afectados hueso, sistema nervioso central, hígado y pulmones [11].

### **Diagnóstico**

Para un diagnóstico oportuno, existen varias recomendaciones: autoexamen mamario a partir de los 18 años de edad, realizándose 7 días posterior al finalizar la menstruación; examen clínico mamario anual a partir de los 25 años de edad y tamizaje radiológico a partir de los 40 años [13].

### **Clasificación TNM.**

El sistema de estadificación para cáncer de mama de la “American Joint Committee on Cancer” en su octava edición, aplica para invasor carcinoma in situ con o sin microinvasión. Para todos los sitios (T tumor, N ganglios linfáticos, M

metástasis), la estadificación clínica, previa a la cirugía o terapia neoadyuvante, incluye examen físico, inspección de piel, glándulas mamarias, ganglios linfáticos y estudios de imagen y la patológica (p), incluye información posterior a la cirugía, información clínica y exploración quirúrgica y el examen patológico del carcinoma primario, los ganglios linfáticos regionales y los sitios metastásicos. La medida de pT debe ser registrada en milímetros [15].

**Estadificación TNM, octava edición de la “American Joint Committee on Cancer”.**

<b>T</b>	<b>Tumor primario</b>
<b>TX</b>	No se puede evaluar el tumor primario.
<b>T0</b>	No existe evidencia de tumor primario.
<b>Tis (CDIS)</b>	Carcinoma ductal <i>in situ</i> .
<b>Tis (Paget)</b>	Enfermedad de Paget del pezón que NO está relacionada con el carcinoma invasor o carcinoma <i>in situ</i> (CDIS o CLIS) en el parénquima mamario subyacente.
<b>T1</b>	El tumor mide $\leq 20$ mm en su mayor dimensión.
<b>T1mi</b>	El tumor mide $\leq 1$ mm en su mayor dimensión.
<b>T1a</b>	El tumor mide $> 1$ mm, pero $\leq 5$ mm en su mayor dimensión.
<b>T1b</b>	El tumor mide $> 5$ mm, pero $\leq 10$ mm en su mayor dimensión.
<b>T1c</b>	El tumor mide $> 10$ mm, pero $\leq 20$ mm en su mayor dimensión.
<b>T2</b>	El tumor mide $> 20$ mm, pero $\leq 50$ mm en su mayor dimensión.
<b>T3</b>	El tumor mide $> 50$ mm en su mayor dimensión.
<b>T4</b>	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared pectoral o la piel (ulceración o nódulos cutáneos).
<b>T4a</b>	Extensión a la pared torácica que no sólo incluye adherencia o invasión a los músculos pectorales.
<b>T4b</b>	Ulceración de la piel o nódulos satélites ipsilaterales o edema (incluida la piel de naranja), la cual no satisface el criterio de carcinoma inflamatorio.
<b>T4c</b>	Ambos, T4a y T4b.
<b>T4d</b>	Carcinoma inflamatorio.

<b>N</b>	<b>Ganglios linfáticos regionales (patología)</b>
<b>pNX</b>	No se estudiaron los ganglios regionales.
<b>pN0</b>	Sin metástasis histopatológicas.
<b>pN0(i-)</b>	Sin metástasis histopatológicas y con IHQ negativa.
<b>pN0(i+)</b>	Sin metástasis histopatológicas pero con IHQ positiva. Sin nidos de células tumorales mayores a 0.2 mm.
<b>pN0(mol-)</b>	Sin metástasis por histopatología ni estudios de reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa reversa.
<b>pN0(mol+)</b>	Sin metástasis histopatológicas pero positivo a estudios de RT-PCR. La clasificación se basa en disección ganglionar axilar con o sin linfadenectomía de GLC. La clasificación basada sólo en disección de centinelas sin disección completa de ganglios axilares se designa con las siglas sn
<b>pN1</b>	Metástasis en 1 a 3 ganglios axilares y/o ganglios mamarios internos con enfermedad microscópica detectada por biopsia de GC pero que no son clínicamente aparentes.
<b>pN1mi</b>	Micrometástasis (mayor a 0.2 mm y no mayor a 2 mm).
<b>pN1a</b>	Metástasis en 1 a 3 ganglios axilares.
<b>pN1b</b>	Metástasis en ganglios mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis detectada mediante biopsia de ganglio linfático centinela pero sin detección clínica.
<b>pN1c</b>	Metástasis en ganglios de cadena mamaria interna con enfermedad microscópica detectada por biopsia de GC pero que no son clínicamente aparentes.
<b>pN2</b>	Metástasis en 4 a 9 ganglios axilares o en ganglios de cadena mamaria interna clínicamente aparentes en ausencia de metástasis a ganglios axilares.
<b>pN2a</b>	Metástasis en 4 a 9 ganglios axilares con al menos 1 con diámetro mayor a 0.2 mm.

<b>pN2b</b>	Metástasis en ganglios de cadena mamaria interna clínicamente aparentes en ausencia de metástasis a ganglios axilares.
<b>pN3</b>	Metástasis en 10 o más ganglios axilares o en ganglios infraclaviculares, o en ganglios de cadena mamaria interna junto con 1 o más ganglios axilares positivos; o en más de 3 ganglios axilares positivos sin adenopatías clínicas en ganglios de mamaria interna; o con ganglio supraclavicular positivo homolateral.
<b>pN3a</b>	Metástasis en 10 o más ganglios axilares positivos con al menos una metástasis mayor a 2 mm, o bien metástasis a ganglios infraclaviculares. Metástasis a los ganglios infraclaviculares (ganglio axilar de grado III).
<b>pN3b</b>	Metástasis en ganglios clínicamente evidentes en cadena mamaria interna en presencia de 1 o más ganglios axilares positivos; o en más de 3 ganglios axilares positivos con metástasis microscópica de ganglios de mamaria interna detectados por biopsia de GC pero no evidentes clínicamente (clínicamente evidentes significa encontradas al examen clínico o por métodos de imagen).
<b>pN3c</b>	Metástasis a ganglios supraclaviculares homolaterales.

<b>M</b>	<b>Metástasis a distancia</b>
<b>Mx</b>	No evaluable
<b>M0</b>	Sin metástasis a distancia
<b>M1</b>	Con metástasis a distancia

**Estadificación TNM, octava edición de la “American Joint Committee on Cancer”.**

<b>Estadio</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>IA</b>	T1 (incluye T1 mi)	N0	M0
<b>IB</b>	T0	N1mi	M0
	T1 (incluye T1 mi)	N1mi	M0
<b>IIA</b>	T0	N1	M0
	T1 (incluye T1 mi)	N1	M0
	T2	N0	M0
<b>IIB</b>	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>IIIA</b>	T0	N2	M0
	T1(incluye T1 mi)	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
<b>IIIB</b>	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
<b>IIIC</b>	Cualquier T	N3	M0
<b>IV</b>	Cualquier T	Cualquier N	M1

**Estadificación de los pacientes.**

La gran mayoría de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en países desarrollados suelen ser detectados en etapas tempranas. No así en países en vías de desarrollo, como el nuestro, donde la proporción de pacientes con enfermedades avanzadas y metastásicas es mayor. El enfoque de tratamiento va a depender de la estadificación que se le de al paciente.

El cáncer de mama no metastásico se considera ampliamente en dos categorías basados en la clasificación de TNM:

Etapa inicial: incluye pacientes con estadio I, IIA o un subconjunto de la enfermedad en estadio IIB (T2N1).

Localmente avanzado: incluye un subconjunto de pacientes con enfermedad en estadio IIB (T3N0) y pacientes con enfermedad en estadio IIIA a IIIC.

### **Tratamiento de cáncer de mama en etapas tempranas.**

Las pacientes con cáncer de mama que se encuentran en etapas iniciales, generalmente se tratan con cirugía (tumorectomía o mastectomía) seguida de radioterapia en algunas ocasiones. Posterior al análisis de las características tumorales (tamaño del tumor, el grado, el número de ganglios linfáticos afectados, el estado de los receptores de estrógeno (ER) y progesterona (PR) y la expresión de HER2, se valora manejo sistémico.

La terapia conservadora de mama, esta compuesta por cirugía conservadora de la mama afectada más radioterapia. Los objetivos son proporcionar el equivalente en supervivencia que tiene una mastectomía, una mama cosméticamente aceptable y una tasa de recurrencia baja.

### **Rol de radioterapia en cancer de mama etapas tempranas.**

La radioterapia postmastectomía está indicada para pacientes con alto riesgo de recurrencia local, como aquellos con cáncer que afecta los márgenes quirúrgicos y los ganglios linfáticos axilares afectados patológicamente. Si la probabilidad de radioterapia posmastectomía es alta preoperatoriamente, esto puede afectar la elección del tipo de mastectomía, la elección del abordaje reconstructivo y el momento óptimo de la reconstrucción mamaria (inmediata versus diferida). En

base al metaanálisis del Grupo de Colaboración de Early Breast Cancer Trialists de 3786 mujeres con cáncer de mama invasivo sometidas a disección axilar y mastectomía, hubo una reducción en las recurrencias para mujeres con ganglios positivos ([n = 1314, uno a tres ganglios positivos] y [n = 1772, cuatro o más ganglios positivos]) sometidos a radiación posmastectomía, pero no para mujeres con ganglios negativos [16].

### **Adyuvancias sistémica en etapas tempranas de cáncer de mama.**

La terapia sistémica se refiere al tratamiento médico del cáncer de mama que usa terapia endocrina, quimioterapia y / o terapia biológica. Las características del tumor predicen qué pacientes es probable que se beneficien de tipos específicos de terapia. Por ejemplo, los pacientes con receptores hormonales positivos se benefician del uso de la terapia endocrina. Además, los pacientes con cáncer del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) se benefician del tratamiento que utiliza el tratamiento dirigido a HER2.

Para pacientes con cáncer de mama en etapa inicial, el tratamiento se basa en las características del tumor y el estado del paciente:

- Los pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos deben recibir terapia endocrina. Si también deben recibir quimioterapia adyuvante depende de las características del paciente y del tumor.
- Se indica quimioterapia a pacientes con cáncer en etapa inicial con receptores de hormonas positivos que tienen características de alto riesgo, como tumor de alto grado, tamaño tumoral grande ( $\geq 2$  cm), ganglios linfáticos afectados patológicamente, o un puntaje mayor 31 en prueba de 21 genes.

- Para pacientes con cáncer de mama triple negativo, se indica quimioterapia adyuvante si el tamaño del tumor es  $\geq 0.5$  cm.
- Los pacientes con cáncer de mama HER2 positivo con un tamaño de tumor  $> 1$  cm deben recibir una combinación de quimioterapia más terapia dirigida a HER2. El manejo de tumores HER2-positivos  $\leq 1$  cm es controvertido [17].

### **Tratamiento de cáncer de mama en etapas localmente avanzadas.**

El mejor tratamiento en etapas localmente avanzadas se considera multimodal.

El término neoadyuvancia se refiere al tratamiento sistémico inicial o primario que se administra antes de uno radical (cirugía o radioterapia). Este grupo comprende los carcinomas mamarios en estadio III. No obstante, para fines de tratamiento se agregan también ciertos casos en etapas II A/B, T2-3 N0 M0, y T1-2 N1 M0. Si bien en un principio la neoadyuvancia se empleó en estadios localmente avanzados, en el presente esta modalidad de tratamiento se utiliza también en pacientes con tumores considerados inicialmente operables, mayores de 2 cm y/o con ganglios positivos.

Las ventajas del tratamiento neoadyuvante son:

- . Incrementar las posibilidades de cirugía conservadora.
- . Conocer la respuesta patológica (RPC ypT0/is, ypN0) al tratamiento.

Se considera que el estándar de quimioterapia es de tres a cuatro ciclos con antraciclinas seguidos por tres a cuatro ciclos de taxanos (más trastuzumab en tumores HER2-neu positivos) antes de la cirugía, ya que se asocia con mayores posibilidades de respuesta patológica completa.

Por otra parte, es importante conocer que la posibilidad de obtener una RPC

posterior a una terapia neoadyuvante óptima varía de acuerdo con el subgrupo: hormono-sensible/HER2 negativo 7%, triple negativo 30% y HER2- positivo 32% a 67%.

La adición de carboplatino al esquema de antraciclinas y taxanos en las mujeres con tumores triple negativos mejora la tasa de RPC, por lo que se considera una opción en este subgrupo de pacientes; sin embargo, este esquema se ha relacionado con mayor toxicidad hematológica y no hematológica.

La hormonoterapia neoadyuvante está recomendada en mujeres posmenopáusicas con receptores hormonales positivos y etapas II-III o en pacientes en quienes la toxicidad de la quimioterapia no sea aceptable o que padecen múltiples comorbilidades. El objetivo es incrementar la posibilidad de resección del tumor y/o de cirugía conservadora [17, 18, 19, 20].

### **Cirugía en enfermedad localmente avanzada.**

Uno de los pilares terapéuticos posterior a la neoadyuvancia, es la cirugía. En algunos casos será factible realizar un procedimiento conservador inicial bajo criterios de selección muy específicos (p. ej., T4b pequeños con N0 o N1). Aun cuando sean técnicamente resecables, no se recomienda con N2 o N3.

El manejo ideal de la región axilar aún es controvertido. Tradicionalmente ha consistido en la disección axilar completa o al menos de los niveles 1 y 2, bien sea antes o después de la quimioterapia. Sin embargo, con base en la experiencia actual, en casos inicialmente considerados quirúrgicos, cuando tengan axila clínicamente negativa (N0) antes del tratamiento sistémico, es factible considerar el mapeo linfático axilar, que deberá realizarse con doble técnica (colorante y tecnecio 99 [Tc 99]) con el fin de tener un porcentaje de identificación aceptable.

### **Radioterapia en enfermedad localmente avanzada**

Por lo general la radioterapia en enfermedad localmente avanzada se utiliza de forma postoperatoria y se siguen las recomendaciones mencionadas para pared

torácica y ganglios linfáticos.

Las indicaciones incluyen:

- . Tumores iniciales T3 o T4.
- . Márgenes quirúrgicos positivos.
- . Cuatro o más ganglios axilares positivos (N2).
- . Cirugía conservadora posquimioterapia neoadyuvante.

Para las mujeres que se someten a una mastectomía, la pared torácica se puede tratar con campos tangenciales y con fotones. La administración de una dosis adecuada a la piel de la pared torácica es importante y se debe tener en cuenta el efecto conservador de la piel de los fotones. Cuando el haz de fotones golpea la superficie absorbente, hay una acumulación inicial de dosis que alcanza un máximo, cuya profundidad aumenta al aumentar la energía y luego se atenúa. Este efecto de preservación de la piel es deseable cuando se trata una lesión profunda pero no tejidos superficiales como la piel de la pared torácica. En estos casos, se debe usar un bolus (un material con una densidad similar al tejido que se coloca directamente sobre la superficie de la piel) para garantizar que la piel reciba una dosis de radiación terapéutica. El haz golpea la superficie absorbente en el bolus, cuyo grosor se calcula para que la dosis máxima al volumen objetivo se produzca más cerca de la superficie de la piel [17, 22].

El boost, incremento o sobreimpresión de radioterapia, se refiere a dar una dosis adicional sobre una zona menor al volumen total a tratar; es utilizado para pacientes seleccionados adecuadamente, se indican dosis adicionales de radioterapia en el lecho tumoral después de la radioterapia para reducir aún más el riesgo de recurrencia local.

Aunque el Boost puede ser suministrado con electrones, fotones o un implante intersticial, con resultados equivalentes, los electrones se han convertido en el método de elección en la mayoría de las instituciones. Nuestra dosis típica de

aumento de electrones es de 10 a 14 Gy, que, cuando se agrega a los 46 a 50 Gy administrados a toda la mama, proporciona una dosis final de lecho tumoral de 60 Gy.

Las modificaciones del Boost incluyen las siguientes situaciones:

- Para las mujeres tratadas con cirugía conservadora de mama que tienen un margen focal positivo (en ausencia de un componente intraductal extenso) en la patología final, a menudo se usa una dosis de refuerzo más alta para asegurar una dosis total de 64 a 66 Gy en el lecho tumoral.
- Para las mujeres previamente tratadas con mastectomía que tienen recurrencia de la pared torácica irreseccable, se puede requerir una dosis total de 70 Gy o superior para un control óptimo del tumor.

Dado que la cicatriz quirúrgica después de la cirugía conservadora de mama no siempre corresponde al área de extirpación del tumor, el lecho tumoral debería idealmente identificarse con clips quirúrgicos en el momento de la tumorectomía [23, 24, 25].

### **Modelo lineal cuadrático [27]**

Este modelo fue desarrollado por Douglas y Fowler en 1972 para calcular la muerte celular secundario a tratamiento con radiación ionizante y formado por dos componentes, un componente lineal y otro cuadrático.

**Coefficiente alfa:** El componente alfa es el coeficiente lineal y representa el porcentaje de células que no pueden repararse por sí mismas después de un golpe de radiación. La muerte mitótica y apoptótica son las más frecuentes.

**Coefficiente beta:** Es el componente cuadrático, corresponde a las células que detienen su división después de más de un golpe de radiación, pero aún se pueden reparar. La muerte mitótica es la más frecuente.

## Usos del modelo lineal cuadrático

Formular fraccionamientos equivalentes.

Calcular sesiones adicionales cuando existe interrupción en el tratamiento con radioterapia.

Obtener información para efectos agudos y tardíos del tratamiento.

El coeficiente alfa/beta tiene dos objetivos principales: el primero es para los cambios cosméticos que es de 3.4 y para tumores de mama 4.6, lo que justifica un tratamiento hipofraccionado.

**Tabla 1 Tipos Fraccionamiento para Radioterapia**

Fraccionamiento	Racional	Modo de entrega	Respuesta en Tumor	Efecto agudo órganos de riesgo	Efecto tardíos órganos de riesgo
<b>Hiperfraccionamiento</b>	Los tumores se parecen a tejidos sanos en su alfa/beta.	Múltiples sesiones diarias menores de 2Gy, dando más fracciones para incrementar dosis total.	Incrementa muerte celular del tumor.	Aumentado .	Aumentado.
<b>Acelerado</b>	La repoblación acelerada en tumores puede disminuir la proliferación.	Reducción del tiempo total de tratamiento. Intervalo de 6 horas entre sesión.	Aumenta muerte celular tumoral.	Aumentado .	Mínimamente aumentado.
<b>Hiperfraccionamiento acelerado</b>	Combina las ventajas de hiperfraccionamiento y acelerado	Beneficio de este esquema, ya sea con una dosis total menor o un menor tiempo de tratamiento.	Incremento muerte celular tumoral.	Aumentado .	Disminuido o igual.
<b>Hipofraccionamiento</b>	Puede ayudar a disminuir la radio resistencia. Si es posible para algunos sitios anatómicos donde los órganos de riesgo toleran poca dosis de radiación. Reduce el tiempo global eliminando la proliferación.	Disminuye el número de sesiones aumentando dosis por sesión, candidato para volúmenes de tratamiento y de alta precisión.	Igual o incremento de muerte celular.	Igual o aumentado.	Incrementa si dosis no se altera.

Barret A, Dobbs, Roques T. Practical Radiotherapy Planning. 4th Ed, cap 3, Hodder Arnold 2009

## Efectos secundarios de la radioterapia sobre la piel [30].

Los efectos secundarios más importantes en pacientes que reciben radioterapia por cáncer de mama, se presentan sobre la piel. Pueden ser de manera temprana, son llamados efectos agudos (primeras 10 semanas desde el inicio de la radioterapia).

Los efectos tardíos pueden ocurrir después de 10 semanas del inicio del tratamiento con radiaciones ionizantes para lo cual existen escalas de clasificación que a continuación se describen, según **RTOG/EORTC**:

	<b>GRADO 1</b>	<b>GRADO 2</b>	<b>GRADO 3</b>	<b>GRADO 4</b>
<b>Efectos agudos sobre la piel.</b>	Eritema folicular, tenue o sin brillo, epilación, descamación seca, disminución de la sudoración.	Eritema tierno o brillante, descamación húmeda irregular, edema moderado.	Descamación confluyente y húmeda que no sean pliegues cutáneos, edema con picaduras.	Ulceración, hemorragia o necrosis.
<b>Efectos crónicos sobre la piel.</b>	Leve atrofia, cambio de pigmentación, pérdida de cabello.	Atrofia irregular, telangiectasia moderada, pérdida total del cabello.	Atrofia marcada, telangiectasia gruesas.	Ulceración.

## Hipofraccionamiento en radioterapia

Hipofraccionamiento se define como un aumento de las dosis por fracción, acortando el tiempo global de tratamiento. Este concepto se concibió en 1960, pero inicialmente se asoció con alto índice de efectos adversos tardíos [31].

En aplicaciones de radioterapia, la respuesta del tumor y de los tejidos normales circundantes a las dosis crecientes de radiación se debe considerar al determinar el intervalo de tiempo entre dos fracciones y la dosis por fracción. Los tejidos biológicos y los tumores pueden responder de manera diferente a la misma cantidad de radiación. La capacidad de reparación de cada tejido biológico es distintiva; por lo tanto, la región del hombro de las curvas de supervivencia elevadas a dosis crecientes de radiación puede ser diferente. Las alteraciones en la pendiente de la curva equivalente con la dosis de la fracción dependen del tipo de tejido relacionado. Los tejidos de respuesta aguda muestran curvas más planas, mientras que los tejidos de respuesta tardía tienen curvas más pronunciadas, y el valor alfa / beta determina esta diferencia [32].

De acuerdo con el modelo cuadrático lineal, la muerte celular ocurre como resultado de la acumulación de un evento letal de un solo golpe y dos eventos subletales. El componente alfa representa una única lesión letal e indica la radiosensibilidad intrínseca. El componente beta representa la muerte celular resultante del daño acumulado y refleja los mecanismos de reparación celular. La relación alfa/beta indica la dosis a la que se equiparan los componentes lineales y cuadráticos de la muerte celular. Se considera que para los efectos secundarios tempranos en los tejidos normales, alfa / beta de 10 Gy, y para los efectos secundarios tardíos alfa / beta de 3 Gy [33].

Los ensayos clínicos aleatorizados realizados sobre el cáncer de mama temprano demostraron que después de una cirugía conservadora de mama, la irradiación

adyuvante total de la mama puede reducir el riesgo de recurrencia del tumor de mama ipsilateral en aproximadamente 70% y producir una mejora absoluta del 5% en 15 años de supervivencia general. Para maximizar el control local y la supervivencia general en el cáncer de mama, la irradiación de la mama después de la cirugía conservadora es la parte más importante de la terapia conservadora de la mama. El modelo de fraccionamiento más utilizado es administrar 45-50 Gy a toda la mama en 1.8-2.0 Gy por fracciones diarias durante 6-7 semanas más 10-16 Gy para aumentar la dosis en el lecho tumoral. A pesar de la eficacia y confiabilidad probadas este esquema tiene ciertas desventajas. Los tratamientos diarios que duran de 6 a 7 semanas pueden generar incomodidad en los pacientes y causar problemas en cuanto a la carga del costo del tratamiento, la carga de trabajo para las clínicas de radioterapia y los costos de oportunidad para la comunidad. Por eso mismo los modelos de hipofraccionamiento atraen un interés intensivo en el tratamiento del cáncer de mama [35, 36, 37].

En una comparación de aplicaciones de hipofraccionamiento y fraccionamiento convencional, se realizaron cuatro grandes ensayos clínicos aleatorizados multicéntricos; uno en Canadá y tres en Inglaterra.

En el primer ensayo, el OCOG inscribió a 1.234 mujeres, que tenían cáncer de mama con ganglios negativos y que se sometieron a cirugía conservadora de mama y disección axilar, y márgenes quirúrgicos seguros. Las mujeres fueron aleatorizadas a hipofraccionamiento como 42.5 Gy en 16 fracciones durante 22 días o fraccionamiento convencional como 50 Gy en 25 fracciones durante 35 días. La recurrencia local después de un seguimiento de 10 años se detectó como 6.7% y 6.2% en brazos experimentales estándar y de Hipofraccionamiento, respectivamente. Aunque no hay una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos, el análisis de subgrupos mostró que la recurrencia local fue menos efectiva en los tumores de alto grado. Las tasas de supervivencia a diez años fueron 84.4% y 84.6% en los grupos control e hipofraccionamiento respectivamente. En términos de buenos y excelentes resultados cosméticos a los

10 años, los resultados fueron similares; 71.3% en el grupo control y 69.8% en el grupo Hipofraccionamiento (38, 39).

En el START A, 2.236 mujeres con ganglios negativos y ganglios positivos fueron aleatorizadas después de cirugía conservadora o mastectomía. Trece centros en Inglaterra fueron incluidos en el ensayo. En el brazo estándar de la prueba, se administraron 50 Gy convencionales en 25 fracciones, mientras que en dos programas de hipofraccionamientos diferentes, se administraron dosis de 41,6 y 39 Gy en 13 fracciones, todos los programas duraron 5 semanas. A las mujeres que tenían cirugía conservadora (60.6%) se les administró boost. Se administró radioterapia regional en 14.2% de los casos. Los controles cosméticos se realizaron mediante evaluaciones fotográficas. La tasa de recaída tumoral local a los 5 años fue del 3,6%, 3,5% y 5,2%, la tasa de supervivencia fue de 88,8%, 88,1%, 87,7%, después de 50, 41,6 y 39 Gy aplicaciones en tres brazos de la prueba, respectivamente [40, 41].

En el START B, 2.215 mujeres con cáncer de mama con ganglios negativos y ganglios positivos fueron aleatorizadas después de cirugía conservadora o mastectomía. El régimen estándar de 50 Gy en 25 fracciones se administró durante 5 semanas y el régimen acelerado de hipofraccionamiento de 40 Gy en 15 fracciones de 2,67 Gy dosis diarias se administró durante 3 semanas a toda la mama. El boost se administró a pacientes que tenían cirugía conservadora (42.6%). Se administró RT regional en el 7.3% de los casos. Los controles cosméticos se realizaron mediante evaluaciones fotográficas. En los brazos estándar y de Hipofraccionamiento del ensayo, la tasa de recurrencia tumoral local a los 5 años fue del 3,3% y 2,2%, la tasa de supervivencia fue del 87,5% y 90,4%, y la tasa de diferencias estéticas fue del 42,5% y 36,5%, respectivamente [42].

En el ensayo RMH / GOC, Owen et al. investigó 1.410 mujeres con estadios 1-3 de cáncer de mama en el período comprendido entre 1986 y 1998 . La mediana de seguimiento fue 9.7 años. Uno de los tres brazos del ensayo fue un régimen

estándar de 50 Gy administrado en 25 fracciones; los otros dos brazos Hipofraccionamiento fueron 39 Gy administrados en 13 fracciones y 42.9 Gy administrados en 13 fracciones. Los tres regímenes se completaron en 5 semanas. La recidiva tumoral ipsilateral después de 10 años se identificó como 12.1% en el grupo de 50 Gy, 14.8% en el grupo de 39 Gy y 9.6% en el grupo de 42.9 Gy ( $p = 0.027$ ) [43].

Mannino y cols. revisaron cinco estudios de Hipofraccionamiento aleatorizados que incluyeron 8,000 pacientes y los compararon con respecto a las tasas de supervivencia, el control local y los aspectos económicos. Las tasas de éxito del tratamiento fueron casi similares. Considerando la carga financiera, el costo total del tratamiento fue de \$ 6,100 US para el régimen de Hipofraccionamiento de 16 fracciones, mientras que fue de \$ 8,500 para el régimen de fraccionamiento convencional de 25 fracciones, concluyendo que los regímenes de Hipofraccionamiento son más ventajosos en un sentido económico [44].

### **Hipofraccionamiento en etapas localmente avanzadas.**

El uso de regímenes acortados de radioterapia se ha vuelto más popular desde la publicación de los principales ensayos aleatorizados, que muestran su eficacia, sin embargo, hubo una escasez de mujeres con ganglios positivos incluidas en estos ensayos y se excluyeron los pacientes postmastectomía. Como resultado, los partidarios del régimen de 25 fracciones afirman que los resultados de los ensayos no pueden generalizarse para incluir estos grupos de pacientes a pesar de que no se conoce un motivo clínico biológico o identificable sobre por qué un esquema hipofraccionado tendría efectos diferentes para estos pacientes. Las guías de la Sociedad Estadounidense de Radioterapia Terapéutica (ASTRO) para la radioterapia mamaria hipofraccionada excluyen a los pacientes con metástasis ganglionares o que reciben terapia sistémica. Por lo tanto, tanto la radioterapia posmastectomía como la irradiación regional de ganglios, tradicionalmente han utilizado fracciones de 1.8 - 2 Gy por fracción, principalmente por el temor a una

mayor incidencia de complicaciones tardías, como plexopatía braquial, linfedema, toxicidad cardíaca y fibrosis pulmonar o fracturas costales [44].

Aunque no hay muchos estudios que analicen el uso de radioterapia hipofraccionada después de la mastectomía, y que varios de ellos incluyeron solo un pequeño número de pacientes, al menos 3 estudios merecen consideración. En conjunto, no se han encontrado diferencias significativas en términos de control local o incidencia de toxicidad tardía cuando se utiliza un cronograma hipofraccionado en diferentes estudios. Por lo tanto, el ensayo de post-mastectomía de la Columbia Británica que utilizó un programa de radioterapia moderadamente hipofraccionada (37,5 Gy en 16 fracciones administradas a la pared torácica y 35 Gy en 16 fracciones a los ganglios linfáticos regionales) en 318 pacientes premenopáusicos con ganglios positivos que fueron aleatorizados para recibir radioterapia adyuvante (n 1/4 164) o para un grupo de control (n 1/4 154), con una mediana de seguimiento de 249 meses, el uso de radioterapia mejoró las tasas de recidiva locorregional a los 20 años (10% versus 26% para los controles) y la supervivencia global (47% versus 37%). El beneficio del 10% en la supervivencia global observado en este ensayo es similar en magnitud a la ventaja de supervivencia observada en otros estudios aleatorizados que evalúan la radioterapia adyuvante en pacientes con ganglios positivos después de la mastectomía. Solo un paciente en este estudio desarrolló neumonitis por radiación y hubo tres muertes cardíacas entre los pacientes que recibieron radioterapia [45].

Del mismo modo, el grupo Yadav et al. analizaron los resultados observados en 608 pacientes que recibieron radioterapia postmastectomía (PMRT) con un esquema hipofraccionado administrado en 3 semanas de 35 Gy a la pared torácica y 40 Gy a axila, región supraclavicular y ganglios mamarios internos en pacientes con ganglios axilares positivos y algunos pacientes con tumores T3 con ganglios axilares negativos, o cuando el estado axilar era desconocido o había una disección axilar incompleta. El campo de fotones anteriores se utilizó para administrar radiación a los ganglios linfáticos supraclaviculares, infraclaviculares,

axilares e internos. Se usaron dos campos tangenciales opuestos para irradiar la pared torácica. El tratamiento se administró con unidades de Cobalto 60 y se prescribieron dosis en el punto medio del eje central. La quimioterapia adyuvante, ya sea con los regímenes FAC o CMF, se administró a 380 pacientes (56%). El tamoxifeno se administró a 401 (58%) pacientes. En una mediana de seguimiento de 67 meses, las tasas actuariales a 5 años de control local, la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global fueron 94.4%, 69% y 81% respectivamente. Se observó toxicidad cutánea aguda grado III de la OMS en el 7,1% de los pacientes después de la PMRT. Se observó neumonitis aguda en el 3% de los pacientes y se observó esofagitis de grado 1 y 2 en el 10% de los pacientes. Se observó linfedema en el 8.7% de los pacientes después de la PMRT. Ninguno de los pacientes desarrolló ninguna complicación cardíaca. La conclusión de los autores es que los esquemas de fraccionamiento más cortos de 35 Gy / 40 Gy en 15 fracciones a lo largo de 3 semanas hasta la pared torácica y el área de drenaje son tan efectivos, sin morbilidad adicional, en comparación con programas de tratamiento más largos [46].

Finalmente, El-Sayed et al. analizaron retrospectivamente los registros médicos de 343 pacientes con cáncer de mama que fueron tratadas en el departamento de radioterapia del South Egypt Cancer Institute, Egipto, durante el período de julio de 2001 a enero de 2012. Los 343 pacientes incluidos en este estudio se sometieron a mastectomía radical modificada (MRM, 71%) o cirugía conservadora de mama (BCS, 29%), y recibieron terapias sistémicas y de radiación adyuvantes con fraccionamiento convencional (50 Gy en 25 fracciones de 2 Gy / día) o esquemas hipofraccionados (42.5 Gy en 16 fracciones de 2.65 Gy / día o 39 Gy en 13 fracciones de 3 Gy / día). Los volúmenes tratados incluyeron la pared mamaria y torácica en pacientes con BCS o pared torácica en pacientes sometidos a MRM, con región supraclavicular ipsilateral en los casos de ganglios linfáticos axilares positivos. Con una mediana de seguimiento de 42 meses, las tasas de supervivencia global y libres de enfermedad a 4 años para todo el grupo fueron 86.5% y 83.8% respectivamente, sin diferencias con respecto al fraccionamiento hipofraccionado o convencional. Los esquemas hipofraccionados fueron seguros y mostraron una

tasa de toxicidad aceptable con solo un 9% de incidencia de dermatitis de grado II. Además, fue estadísticamente significativa más baja que en los pacientes tratados con radioterapia convencional (9% versus 25%,  $p < 0,0001$ ). Las incidencias de toxicidad cutánea tardía, neumonitis inducida por radiación, cardiopatía isquémica, fractura costal sintomática y fibrosis pulmonar sintomática fueron comparables entre los brazos de radiación hipofraccionados y convencionales. Además, los autores no informaron ninguna diferencia en la toxicidad aguda o tardía con respecto al tipo de cirugía, MRM o BCS [47].

La presencia de estos estudios retrospectivos en la literatura ha llevado a la realización de estudios prospectivos a cerca del mismo tema, como el publicado por Sun y cols. en 2017 donde se Entre 2008 y 2016, se inscribieron 820 pacientes de alto riesgo, principalmente con cáncer de mama en estadio III. Los pacientes fueron asignados al azar después de la mastectomía para recibir ya sea hipofraccionamiento (43.5 Gy / 15 fracciones / 3 semanas) o convencional (50 Gy / 25 fracciones / 5 semanas) a la pared torácica y a la región ganglionar supraclavicular.

De los resultados 811 pacientes elegibles, hubo 400 en hipofraccionamiento y 411 en el grupo de convencional, la mediana de edad fue de 49 años (rango, 24-74). 767 (94.6%) pacientes tenían estadio III y 44 (5.4%) tenían enfermedades en estadio II. Todos recibieron quimioterapia. Con una mediana de seguimiento de 52 meses, no hubo diferencias significativas en recurrencia locorregional a 5 años (8.4% vs. 6.0%,  $P = 0.396$ ) [48].

## **JUSTIFICACION.**

Debido a que el cáncer mama es un problema de salud pública y la primer causa de morbimortalidad oncológica en el genero femenino; ocupando más del 60% del total de pacientes que se reciben en los servicios de radioterapia para su tratamiento adyuvante por año es importante determinar los resultados en el control loco regional y grados de toxicidad aguda y crónica en el fraccionamiento convencional que ocupa de 5 a 6 semanas el equipo de RT (acelerador lineal) en pacientes con etapas locales y localmente avanzadas comparada con esquema de hipofraccionamiento que ocupa de 2 a 3 semanas el equipo de RT. Reduciendo así los tiempos de inicio de estas pacientes y conservando el beneficio oncológico sin aumentar la severidad de la toxicidad.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACION.**

¿Existen diferencias en el control locorregional y toxicidad dérmica aguda y crónica de pacientes con cáncer de mama en etapas locales y localmente avanzadas tratadas con radioterapia adyuvante hipofraccionada comparada con fraccionamiento convencional en el Centro Oncológico Estatal en el periodo de marzo de 2014 a marzo de 2017?

## **HIPOTESIS.**

No existen diferencias en el control locorregional y toxicidad dérmica aguda y crónica de pacientes con cáncer de mama en etapas locales y localmente avanzadas tratadas con radioterapia adyuvante hipofraccionada comparada con fraccionamiento convencional en el Centro Oncológico Estatal en el periodo de marzo de 2014 a marzo de 2017, de acuerdo con la bibliografía consultada para la realización de este trabajo.

## **OBJETIVOS.**

### **General**

Valorar en pacientes con cáncer de mama en etapas locales y localmente avanzadas si existe diferencia en control loco regional y toxicidad dérmica aguda y crónica, en un grupo tratado con radioterapia adyuvante con fraccionamiento convencional y otro con radioterapia adyuvante hipo fraccionada tratadas en el Centro Oncológico Estatal ISSEMyM en el periodo de marzo de 2014 a marzo de 2017

### **Específicos inmediatos:**

Identificar expedientes de pacientes con diagnóstico de Cáncer de mama en etapa local y localmente avanzada tratadas con radioterapia adyuvante con fraccionamiento convencional en el Centro Oncológico estatal. ISSEMYM.

Identificar pacientes con diagnóstico de Cáncer de mama en etapas locales y localmente avanzadas tratadas con radioterapia adyuvante tratadas con radioterapia adyuvante hipo fraccionado en el Centro oncológico estatal, ISSEMyM.

Analizar e identificar la efectividad del tratamiento con radioterapia adyuvante mediante la determinación del tiempo libre sin progresión (TLP) y la supervivencia global (SG) utilizando el método no paramétrico Kaplan-Meier

Determinar, con los datos clínicos del expediente la toxicidad aguda y crónica dérmica con criterios de RTOG en cada uno de los grupos de comparación al año y dos años de vigilancia

Comparar estadísticamente los resultados del control loco regional de pacientes con diagnóstico de Cáncer de mama en etapa en etapas locales y localmente

avanzadas tratadas con radioterapia adyuvante con fraccionamiento convencional versus las que recibieron radioterapia adyuvante hipo fraccionada

Identificar y analizar la asociación en el control loco regional y toxicidad aguda/crónica en las pacientes que recibieron tratamiento adyuvante con radioterapia en fraccionamiento convencional versus hipofraccionamiento

Analizar estadísticamente si existe diferencia en la severidad de la toxicidad aguda y crónica dérmica en cada grupo de comparación de fraccionamientos.

## **METODOLOGÍA.**

### **Tipo y Diseño general del estudio**

Estudio observacional retrospectivo, de cohorte histórica con seguimiento al primer año posterior al tratamiento.

### **Universo de estudio.**

Expedientes del archivo clínico del Centro Oncológico Estatal, de pacientes con cáncer de mama en etapas locales y localmente avanzadas (de etapa IA hasta etapa IIIC) que recibieron tratamiento adyuvante en el servicio de radioterapia; separando en dos grupos, los que recibieron fraccionamiento convencional y en otro grupo todos los hipofraccionamientos tratados en el periodo de marzo de 2014 a marzo de 2017.

Muestreo.

No probabilístico de oportunidad, consecutivo y de cuota.

Tamaño de la muestra:

A conveniencia y de cuota conformada por el total de expedientes clínicos con diagnóstico de cáncer de mama en etapas locales y localmente

avanzadas tratadas con radioterapia adyuvante en el Centro Oncológico Estatal en el periodo de marzo de 2014 a marzo de 2017

#### ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se realizara un análisis descriptivo de las variables socios demográficos, clínicos y antropométricos. Para las variables continuas se utilizara medidas de tendencia central y de dispersión. Para las variables categóricas se realizaran distribución de frecuencias. A través de modelos de regresión logística múltiple se evaluaran las asociaciones entre las diferentes variables.

Además se realizará un estudio de  $X^2$  para comparar las diferencias en el control loco regional y toxicidad aguda/crónica dérmica, en un grupo tratado con radioterapia adyuvante con fraccionamiento convencional y otro con radioterapia adyuvante hipo fraccionada, por otro lado también se analizará el tiempo libre sin progresión (TLP) y la supervivencia general (SG) utilizando el método no paramétrico Kaplan-Meier

La captura de datos y el análisis estadístico se realizara en el programa SPSS versión 22 y Prism v5 (Graph Pad Software Inc., La Jolla, CA).

#### **CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSIÓN.**

##### **Criterios de inclusión:**

Expedientes de mujeres con diagnostico de cáncer de mama en etapas locales y localmente avanzadas tratadas con radioterapia adyuvante hipofraccionada o convencional en el Centro Oncológico Estatal en el periodo de marzo de 2014 a marzo de 2017

Expedientes de mujeres con diagnostico de cáncer de mama histologias, canaliculares, lobulillares, mucinosos, tubular, papilar.

Expediente de pacientes con cáncer de mama en etapas locales y localmente avanzadas clasificadas mediante IHQ con uno de los 5 inmunofenotipos: con perfil molecular luminal A, luminal B, basal like o triple negativo, sobreexpresión HER2, Luminal B con sobreexpresión de HER2 (esto si es que van a incluir a todos los inmunofenotipos)

Expediente de pacientes con cáncer de mama en etapas locales y localmente avanzadas tratadas con cualquier técnica quirúrgica de mastectomía o de cirugía conservadora

Expediente de pacientes con cáncer de mama en etapas locales y localmente avanzadas tratadas con quimioterapia neoadyuvante o adyuvante.

Expedientes de pacientes con cáncer de mama en etapas locales y localmente avanzadas tratadas con hormonoterapia neoadyuvante o adyuvante.

Expedientes de pacientes con cáncer de mama en etapas locales y localmente avanzadastratadas con trastuzumab (especificar que tipo de terapia biológica)

Expediente de mujeres que recibieron radioterapia adyuvante y se especifique la dosis total y número de fracciones que recibieron.

Edad mayor de 20 años.

Expedientes que registren exploración clínica inicial y posterior a término de radioterapia adyuvante por médico adscrito al COE y documento estado de pared costal, axilar y grado de toxicidad postratamiento

Pacientes que cuenten con estudio radiológico ( mastografía, ultrasonido o tomografía) al diagnóstico.

Pacientes que cuenten con estudio radiológico (mastografía, ultrasonido o tomografía) posterior a radioterapia adyuvante como parte de la vigilancia.

Pacientes que cuenten con las características clínicas(variables) que se pretenden analizar (anexo 1)

**Criterios de exclusión:**

Mujeres que no tengan el diagnóstico de cáncer de mama en etapas locales y localmente avanzadas

Expediente de pacientes que no cuenten con exploración clínica basal o de seguimiento posterior a radioterapia adyuvante

Pacientes con ECOG 3,4

Expediente de pacientes que no mencionen el grado de toxicidad dérmica aguda o crónica durante el seguimiento al término de la radioterapia adyuvante

Pacientes que abandonen o no completen el tratamiento de radioterapia adyuvante

**OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.**

- **Variable predictora:**
- Tratamiento de radioterapia adyuvante con esquema de fraccionamiento convencional en pacientes con cáncer de mama local y localmente avanzado
- Tratamiento de radioterapia adyuvante con esquema hipofraccionado en pacientes con cáncer de mama local y localmente avanzado

- **Variable predecible:**
- Control locoregional en pacientes con cáncer de mama local y localmente avanzado tratadas con radioterapia adyuvante en fraccionamiento convencional
- Control locoregional en pacientes con cáncer de mama local y localmente avanzado tratadas con radioterapia adyuvante hipofraccionado
- Grado de toxicidad dérmica aguda y crónica en pacientes con cáncer de mama local y localmente avanzado tratadas con radioterapia adyuvante con fraccionamiento convencional.
- Grado de toxicidad dérmica aguda y crónica en pacientes con cáncer de mama local y localmente avanzado tratadas con radioterapia adyuvante hipofraccionado

**Tabla de operacionalización de variables**

VARIABLE	DEFINICIÓN TEÓRICA	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	INDICADORES Y MEDICIÓN
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Se determinará edad por años cumplidos sin tomar en cuenta meses transcurridos	Cuantitativa discreta	México en años cumplidos
Etapas clínicas	Definido por la clasificación AJCC que divide por tamaño de tumor, ganglios axilares, mamas internales o supraclaviculares afectados y la presencia o no de metastasis TNM (tumor, nódulo,	Para este estudio son: Definidas las etapas: EC IA: T1N0M0 EC IB: T1N1miM0 EC IIA: T0N1M0, T1N1M0, T2N0M0 EC IIB: T2N1M0, T3N0M0 EC IIIA: T3N1M0 y todos los N2 cualquier T M0 EC IIIB: todas las T4 cualquier N y M0 EC IIIC: todos los N3 cualquier T y M0	Cualitativa ordinal	Se analizará por categorías dadas por la definición de TNM séptima edición. Al momento del diagnóstico y antes de recibir tratamiento oncológico

	mestastasis) septima edicion	Especificar si se van a incluir todas estas etapas		
Presencia de ganglios regionales	Al momento del diagnostico el hallazgo de ganglios palpables moviles o fijos diagnosticados por estudio de imagen como usg, TAC o mastografia	Se clasificara por la cadena regional afectada tomando en cuenta cadena de nivel axilar(I a III), ganglios de la mamaria interna y region supraclavicular o infraclavicular aislada o la combinacion de estas	Cualitativa categorica	Ganglios positivos axilares +_ supraclaviculares+_infracla viculares*_ mamaria interna.
Perfil molecular	De acuerdo al colegio americano de patologos quienes toman en cuenta receptores de estrogenos, progesterona, expresion de Her 2 neu y Ki67	Se determina como receptores de hormonas positivos si se expresan en la muestra de patologia >=1%, expresion de HER 2 neu con 3 cruces, el 2 cruces significa indeterminado y se debe realizar FISH o SISH o CISH, una cruz es negativo. más de 2 cruces indeterminado con una cruz y se confirma por firma molecular y el se documenta el indice de prolifefación celular en porcentaje	Cualitativa categorica	Luminal A: receptores hormonales positivos, Her 2 neu negativo y ki 67 <14% Luminal B:receptor hormonales positivos, her 2 neu negativo y ki 67 >14% Triple negativo: receptores hormonales, her 2 neu negativo y ki 67 cualquier porcentaje. Luminal B con sobreexpresion de HER2 en vez de triple positivo: receptores hormonales, her 2 neu positivos ki 67 cualquier porcentaje
Tipo de cirugia mamaria	Definicion de cirugia radical oncologica la cual se clasifica en cirugia conservadora o mastectomia radical con sus	Las cirugias conservadoras la mas utilizada es la cirugia conservadora dode se extrae tumor con un margen quirurgico. De las mastectomia se encuentra la tipo Patey	Cualitativa categorica	Se divide en cirugia conservadora y en mastectomia radicales tipo Patey, Madden, simple y extendida.

	<p>variatas dependiente de la remocion de los musculos pectorales mayor menor y niveles ganglionares</p>	<p>y Madden donde se remueve en ambas glandula mamaria, m. Pectora menor o mayor respectivamente y nivles ganglionares I y II para Patey y Madden hasta nivel III, mastectomia simple solo remocion de la gangula mamaria y extendida es como la tipo Madeen mas extraccion de ganglios de la mamaria interna</p>		
<p>Dosis de radioterapia adyuvante</p>	<p>Dosis total administrada a mama o pared costal expresada en Gy</p>	<p>Suma de dosis por fraccion administrada para determinar si es fraccionamiento convencioal o hipofraccionado</p>	<p>Cualitativa categorica</p>	<p>50Gy/25FX 40Gy/15FX 42.5GY/16FX 39GY/13FX</p>
<p>Toxicidad dermica aguda posterior a radioterapia</p>	<p>Daño dermico en campo de tratamiento secundario a la admistracion de radiacion ionizante la cual se presenta en dosis acumulada de 10Gy hasta 3 meses del termino de tratamiento con RT</p>	<p>Tablas de toxicidad definida por la RTOG en 4 grados. 1: eritema ligero dolor 2: eritema, ulceras no confluentes, dolor moderado 3: ulceras confluentes, enantema, exantema dolor severo 4: necrosis dermica</p>	<p>Cualitativa ordinal</p>	<p>Del G1 al G4</p>
<p>Toxicidad dermica cronica posterior a radioterapia</p>	<p>Daño dermico en campo de tratamiento secundario a la admistracion de</p>	<p>Tablas de toxicidad definida por la RTOG en 4 grados. 1: telangiectasias, hipopigmentación,</p>	<p>Cualitativa ordinal</p>	<p>Del G1 al G4</p>

	<p>radiacion ionizante presentada de 3 meses a 2 años al termino de la radiacion ionizante</p>	<p>hiperqueratosis  2: grado 1 mas engrosamiento dermico, fibrosis en campo de tratamiento sin limitación del movimiento  3: fibrosis en campo de tratamiento que ocasiona limitacion de miembro toracico, linfedema y alteracion de cosmesis  4: fibrosis marcada que ocaiona incapacidad de movimientos de miembro toracico, linfedema G2, alteracion cosmetica visible y marcada</p>		
<p>Tiempo a la Recurrencia y sitio de recurencia</p>	<p>Periodo existente entre ultimo dia de tratamiento oncologico hasta la apricion de enfermedad demostrado por exploracion fisica o estudios de imagen y tomando en cuenta criterior de RECIST</p>	<p>Periodo entre la finalizacion de radioterapia hasta la aparicion de enfermedad determinados por estudios solicitados durante la vigilancia y comparados con el estudios basales(criterios de RECIST) asi como mencionar el sitio de enfermedad</p>	<p>Cualitativa categorica</p>	<p>Sin presencia de recurrencia  Con presencia de recurrencia:  Local  Regional  Osea  Visceral</p>

## **PROCEDIMIENTO.**

Se asistió al archivo clínico

Se solicitara la hoja de registro de expedientes con diagnóstico de cáncer de mama local y localmente avanzado y se seleccionaran los que recibieron radioterapia adyuvante.

Se identificara el total de expedientes con los criterios de inclusión y exclusión y se seleccionaran los que cumplan tales requisitos, recabando la información en la hoja de registro de datos (anexo 1).

Una vez obtenido los datos se ordenaran en una matriz diseñada adecuadamente, y se procederió al análisis estadístico y decriptivo, asi como a la correlación de los datos.

Se realizaron análisis de datos y se emitirá las conclusiones de este protocolo.

## **IMPLICACIONES ÉTICAS.**

Tomando en cuenta las consideraciones éticas establecidas en la Declaración de Helsinki hasta las modificaciones en Edimburgo Escocia en octubre del 2000. Así, como las contempladas en la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos. En exclusivo para este protocolo de investigación no existe una implicación ética razonable ya que es un estudio retrospectivo y descriptivo; sin embargo al momento de recabar los datos de los expedientes se guardará confidencialidad de los datos obtenidos de los pacientes en particular. Según la ley actual de protección de datos emitida en 2008.

## RESULTADOS.

Este estudio se realizó en el departamento de Radioterapia de Centro Oncológico Estatal, ISSEMyM en el periodo de marzo 2014 a marzo 2017. Se reclutaron expedientes de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y fueron valorados en la clínica de mama para tratamiento adyuvante con radioterapia conformal.

Del total de 152 pacientes del estudio, la mayor cantidad de pacientes se encontraban entre los 40 y 59 años, siendo de mayor predominio las de 5a década de 50 a 59 años; por otro lado los extremos de la vida fueron los menos representados en nuestro estudio, teniendo solo un 7.8% en la década de 30-39 años y en las mayores a 70 años, respectivamente.

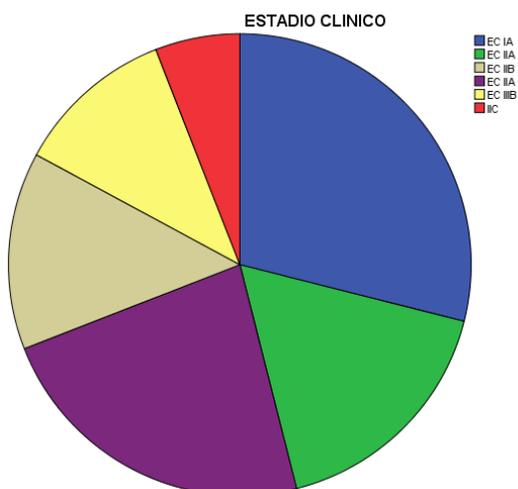
Un total de 152 pacientes se ingresaron al estudio, 76 pacientes para el grupo de tratamiento con radioterapia convencional y 76 pacientes para el grupo de radioterapia hipofraccionada; con diagnóstico de cáncer de mama etapa clínica IA a IIIC, de las cuales el mayor porcentaje corresponde a la ECIA con 44 pacientes (28.9%) y el menor porcentaje fue la ECIIIC con solo 9 pacientes (5.9%) como se observa en la tabla 1 y gráfico 1.

Tabla 1. Población con cáncer de mama por etapa clínica.

### ESTADIO CLINICO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	EC IA	44	28.9	28.9	28.9
	EC IIA	26	17.1	17.1	46.1
	EC IIB	21	13.8	13.8	59.9
	EC IIIA	35	23.0	23.0	82.9
	EC IIIB	17	11.2	11.2	94.1
	EC IIIC	9	5.9	5.9	100.0
	Total	152	100.0	100.0	

Grafico 1. Población con cáncer de mama por etapa clínica

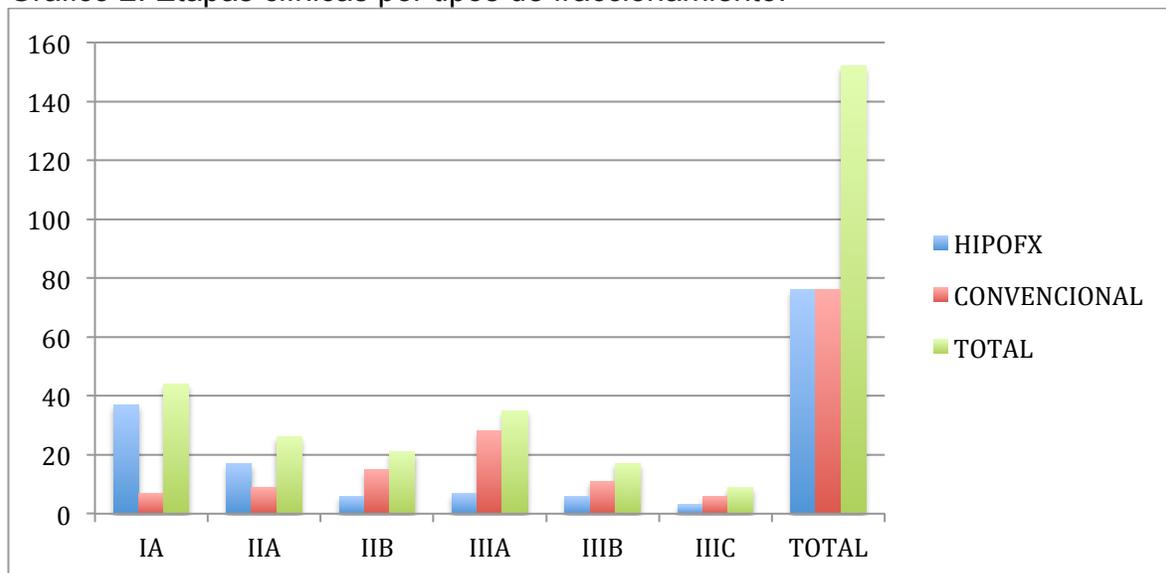


Así también cuando se realiza la subdivisión de cada una de las etapas clínicas por tipo de fraccionamiento otorgado se observó que la etapa clínica más frecuente en el grupo de hipofraccionamiento fue la ECIA con 37 pacientes(48.6%) mientras en que el subgrupo de pacientes tratadas con fraccionamiento convencional la etapa clínica más frecuente fue la ECIIIA con 28 pacientes(36.8%) y en ambos grupos de tratamiento la etapa clínica menos frecuente fue la ECIIIC con 3 a 6 pacientes(3.9 a 7.8%) tabla 2.

Tabla 2. Etapa clínica por tipo de fraccionamiento de Radioterapia

<b>ETAPAS CLINICAS</b>				
	HIPOFX	CONVENCIONAL	TOTAL	
<b>IA</b>		37	7	44
<b>IIA</b>		17	9	26
<b>IIB</b>		6	15	21
<b>IIIA</b>		7	28	35
<b>IIIB</b>		6	11	17
<b>IIIC</b>		3	6	9
<b>TOTAL</b>		76	76	152

Gráfico 2. Etapas clínicas por tipos de fraccionamiento.



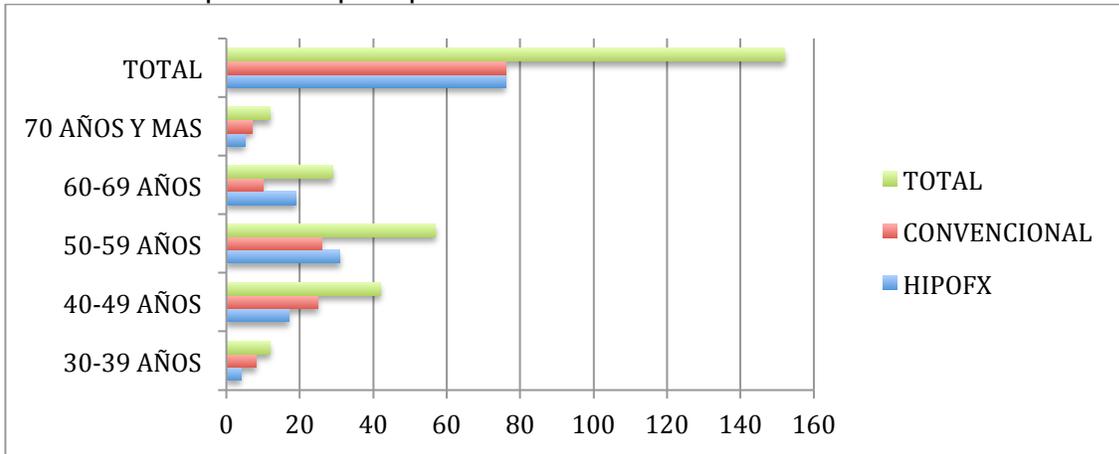
El rango de edad fue de 30 años a 82 años con un promedio de 53.4 años.

Según la distribución por grupo etario se reporto mayor número de pacientes entre 50 a 59 años de edad representando el 37% del total de la población estudiada, así mismo cuando se analiza por tipo de fraccionamiento de tratamiento con radioterapia se tiene el mismo intervalo de edad para cada uno de los grupo: 31(40.7%) pacientes para el grupo de hipofraccionamiento y 26(34.2%) pacientes para el grupo de fraccionamiento convencional. Como se observa en la tabla 3 y grafico 2

Tabla 3. Grupo etario por tipo de fraccionamiento de radioterapia

EDAD	HIPOFX	CONVENCIONAL	TOTAL
<b>30-39 AÑOS</b>	4	8	12
<b>40-49 AÑOS</b>	17	25	42
<b>50-59 AÑOS</b>	31	26	57
<b>60-69 AÑOS</b>	19	10	29
<b>70 AÑOS Y MAS</b>	5	7	12
<b>TOTAL</b>	76	76	152

Grafico 3. Grupo etario por tipo de fraccionamiento.

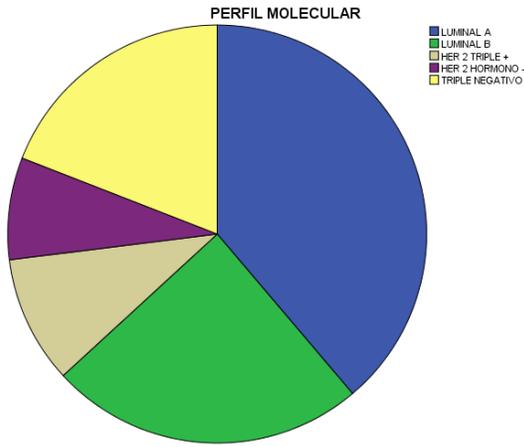


Posterior a la revisión de expedientes clínicos y de variables según la hoja de recolección de datos(anexo1) se encontró que 59 pacientes (38.8%) al momento del diagnostico presentaron un perfil molecular Luminal A y solo 29 pacientes(19.1%) u perfil molecular de triple negativo. Como se muestra en la tabla 4 y grafico 4.

Tabla 4. Frecuencia de perfil molecular al diagnostico

		PERFIL MOLECULAR			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	LUMINAL A	59	38.8	38.8	38.8
	LUMINAL B	37	24.3	24.3	63.2
	HER 2 TRIPLE +	15	9.9	9.9	73.0
	HER 2 HORMONO -	12	7.9	7.9	80.9
	TRIPLE NEGATIVO	29	19.1	19.1	100.0
	Total	152	100.0	100.0	

Grafico 4. Frecuencia de perfil molecular al diagnostico

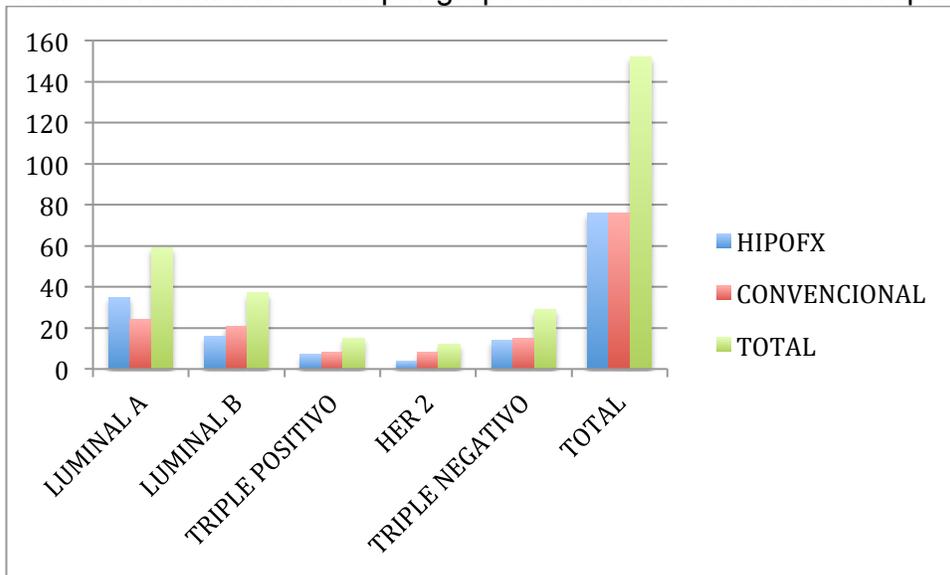


Cuando se observaron los resultados de frecuencia por tipo de fraccionamiento y tipo de perfil molecular se ve que de igual manera el patrón Luminal A es el más frecuente en ambos grupos de tratamiento seguido del luminal B y en tercer lugar el patrón triple negativo.

Tabla 5. Perfil molecular por grupo de tratamiento con radioterapia

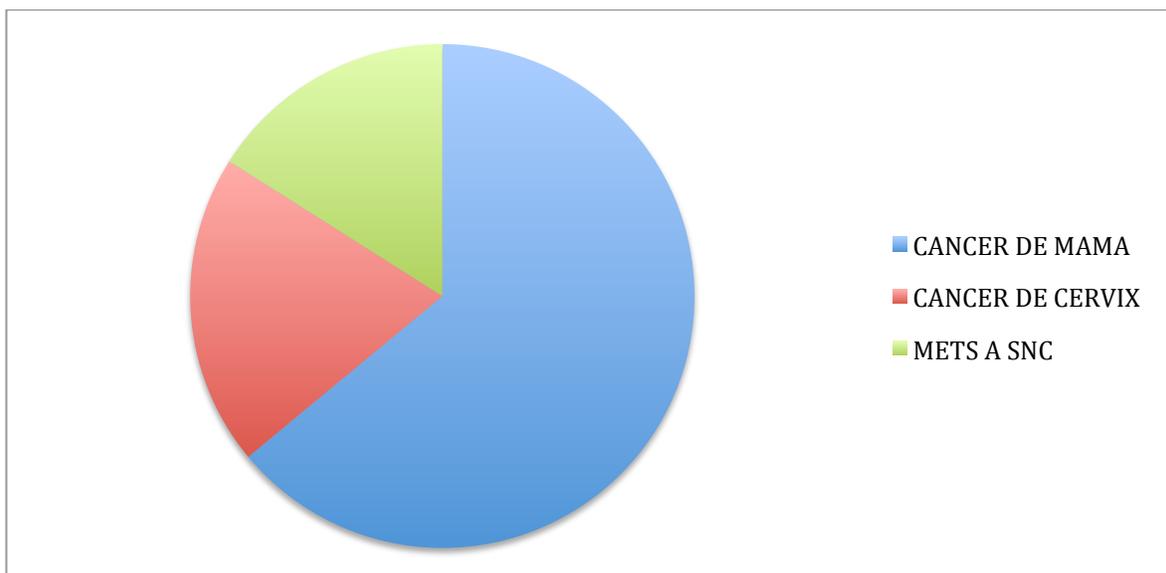
PERFIL MOLECULAR			
PERFIL	HIPOFX	CONVENCIONAL	TOTAL
LUMINAL A	35	24	59
LUMINAL B	16	21	37
TRIPLE POSITIVO	7	8	15
HER 2	4	8	12
TRIPLE NEGATIVO	14	15	29
TOTAL	76	76	152

Gráfico 5. Perfil molecular por grupo de tratamiento con radioterapia.



La frecuencia de cáncer de mama tratadas con radioterapia en el Centro Oncológico Estatal de Toluca de marzo 2014 a marzo 2017 fue de 64% de un total de 1785 pacientes, ocupando el primer lugar de las neoplasias más frecuentes (cáncer de cérvix 20%, metástasis óseas 11% y metástasis a SNC 5%). Como se observa en el gráfico 4.

Gráfico 6 frecuencia de tumores tratados con RT en el COE de marzo de 2014 a marzo de 2017.

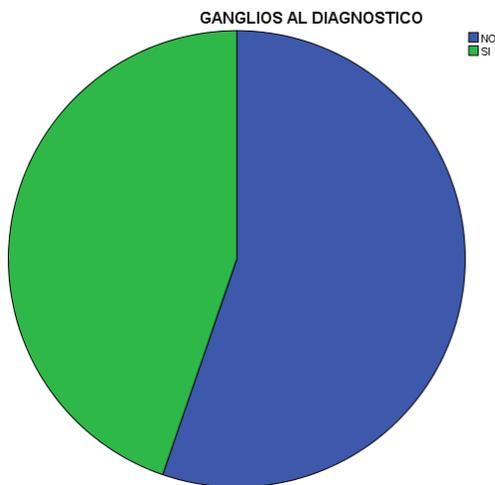


Del total de 152 pacientes estudiadas 68 pacientes(44.7%) presentaron ganglios positivos clínicamente (palpables o diagnosticados por estudio de imagen) y 84 pacientes (55.3%) no tenían ganglios al diagnóstico clínico.

Tabla 6. Ganglios al diagnóstico clínico.

GANGLIOS AL DIAGNOSTICO					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	NO	84	55.3	55.3	55.3
	SI	68	44.7	44.7	100.0
	Total	152	100.0	100.0	

Grafico 7. Ganglios al diagnóstico clínico.

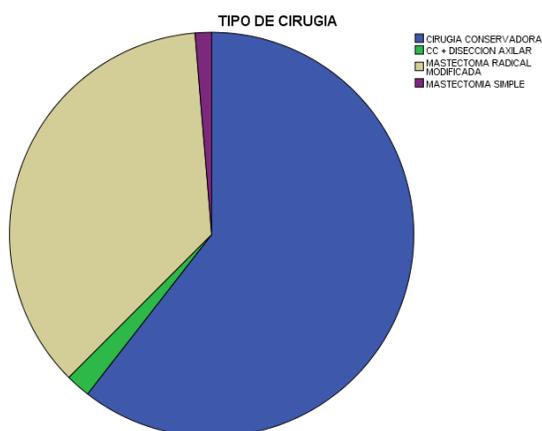


En cuanto al tratamiento quirúrgico el mayor número de pacientes fueron tratadas con cirugía conservadora con biopsia de ganglio centinela con 92 pacientes (60.5%) y el segundo tratamiento más recuente fue la mastectomía radical modificada con 55 pacientes (36.2%) mientras que la cirugía conservadora con disección radical de axila y la mastetomia simple ocupan los últimos lugares de frecuencia con 3 (2%) y 2pacientes(1.3%) respectivamente.

Tabla 7. Tipos de tratamiento quirúrgicos

		TIPO DE CIRUGIA			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	CIRUGIA CONSERVADORA	92	60.5	60.5	60.5
	CC + DISECCION AXILAR	3	2.0	2.0	62.5
	MASTECTOMA RADICAL MODIFICADA	55	36.2	36.2	98.7
	MASTECTOMIA SIMPLE	2	1.3	1.3	100.0
	Total	152	100.0	100.0	

Grafico 8. Tipos de tratamientos quirúrgicos.



Para la subdivisión de grupos de tratamiento con radioterapia los pacientes que fueron tratadas con cirugía conservadora fueron llevadas en mayor porcentaje a tratamiento hipofraccionamiento 54 pacientes(58.6%) mientras que en el fraccionamiento convencional los abordajes quirúrgicos mas utilizados fueron la cirugía conservadora y mastectomía radical.

Tabla 8. Tipo de tratamiento quirúrgico.

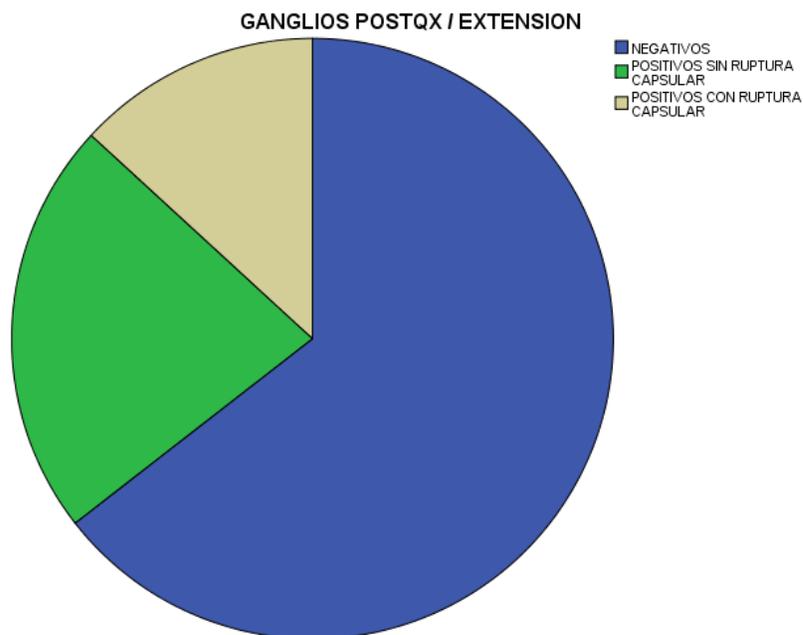
TIPO DE CIRUGIA	HIPOFX	CONVENCIONAL	TOTAL
CONSERVADORA	54	38	92
CONSERVADORA + DRA	3	0	3
MASTECTOMIA SIMPLE	2	0	2
MASTECTOMIA RADICAL	17	38	55
<b>TOTAL</b>	<b>76</b>	<b>76</b>	<b>152</b>

Posterior al tratamiento quirúrgico radical y según el reporte histopatológico definitivo se observó que del total de 152 pacientes estudiadas, 98 de ellas (64.5%) presentó ganglios negativos y que 35.6% presentó ganglios positivos, 34 pacientes (22.4%) ganglios positivos sin ruptura y 20 pacientes (13.2%) ganglios positivos con ruptura capsular. Como se observa en la tabla 8 y gráfico 9

Tabla 9. Estado ganglionar en el reporte histopatológico definitivo posterior a cirugía.

GANGLIOS POSTQX / EXTENSION					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	NEGATIVOS	98	64.5	64.5	64.5
	POSITIVOS SIN RUPTURA CAPSULAR	34	22.4	22.4	86.8
	POSITIVOS CON RUPTURA CAPSULAR	20	13.2	13.2	100.0
	Total	152	100.0	100.0	

Grafico 9. Estado ganglionar en el reporte histopatológico definitivo posterior a cirugía.

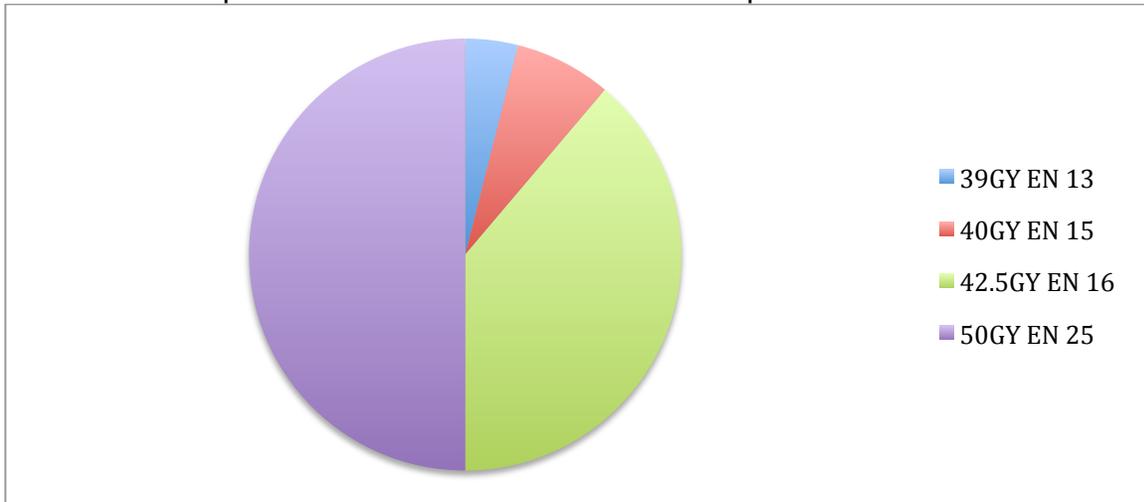


Mientras tanto en el tratamiento de radioterapia adyuvante se obtuvo que de las 152 pacientes se aleatorizadas 1:1 (76 pacientes en cada grupo). En donde el grupo de tratamiento hipofraccionado estuvo representado por 6 pacientes(3.9%) que recibieron 39Gy en 13 fracciones, 11 pacientes(7.2%) recibieron 40Gy en 15 fracciones y 59pacientes(38.8%) recibieron 42.5Gy en 16 fracciones y el grupo comparativo de 76 pacientes con dosis convencional de 50Gy en 25 fracciones. Como se observa en la tabla 11 y grafico 12.

Tabla 10 Grupos de fraccionamientos de radioterapia

DOSIS	NUMERO	PORCENTAJE
39GY EN 13	6	3.9
40GY EN 15	11	7.2
42.5GY EN 16	59	38.8
50GY EN 25	76	50

Grafico 10. Grupos de fraccionamientos de radioterapia

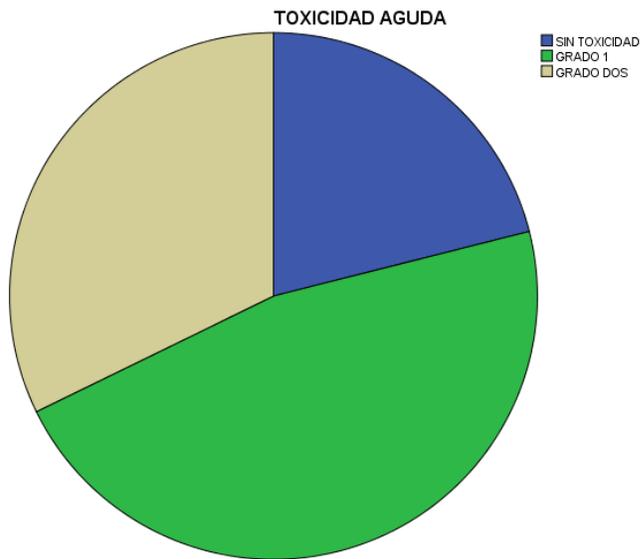


En la toxicidad aguda dérmica según criterios de la RTOG, posterior a la radioterapia adyuvante se observo mayor numero de pacientes con radiodermitis grado 1 con 71 pacientes (46.7%) y grado 2 con 49 pacientes(32.2%) y solo 32 pacientes (21.1%)no presentaron toxicidad. Tabla 12 y grafico 13.

Tabla 11. Toxicidad dérmica aguda de la radioterapia adyuvante

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido SIN TOXICIDAD	32	21.1	21.1	21.1
GRADO 1	71	46.7	46.7	67.8
GRADO DOS	49	32.2	32.2	100.0
Total	152	100.0	100.0	

Grafico 11. Toxicidad aguda de la radioterapia adyuvante



En cuanto al grado de toxicidad dérmica aguda por tipo de fraccionamiento otorgado se tuvo que dentro de los hipofraccionamiento(76pacientes) solo 14 de ellos (18.4%) no tuvieron toxicidad, 47 pacientes(61.8%) presentaron toxicidad grado1 y 15 pacientes (19.7%) tuvieron grado 2; siendo el hipofraccionamiento de 42.5Gy en 16 fracciones el que presento menor porcentaje de toxicidad ya que se reportaron en este subgrupo, pacientes sin toxicidad :14 pacientes (23.7%) y el que tuvo mayor numero de pacientes con toxicidad aguda grado 1 fue el fraccionamiento de 40Gy en 15 fracciones con 10 pacientes (90%)

Mientras que en el subgrupo de pacientes con fraccionamiento convencional 50GY en 25 fracciones 18/76 pacientes (23.6%) no presento toxicidad dérmica aguda, 24 pacientes(31.5%) tuvieron toxicidad aguda G1 y 34 pacientes(44.7%) cursaron con toxicidad aguda grado 2.

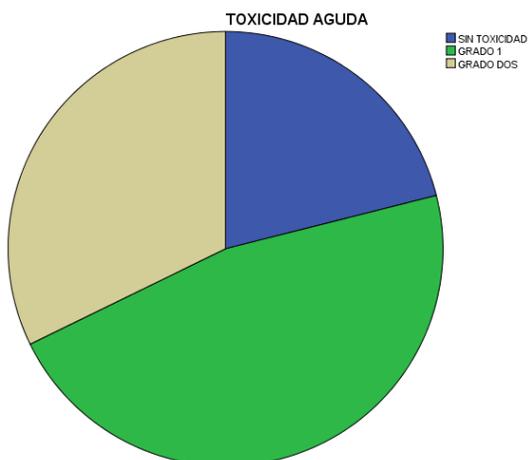
Tabla 12. Frecuencia de toxicidad dérmica aguda por fraccionamiento de radioterapia.

**TOXICIDAD AGUDA\*DOSIS TOTAL tabulación cruzada**

Recuento

		DOSIS TOTAL				Total
		39 GY	40 GY	42.5 GY	50 GY	
TOXICIDAD AGUDA	SIN TOXICIDAD	0	0	14	18	32
	GRADO 1	5	10	32	24	71
	GRADO DOS	1	1	13	34	49
Total		6	11	59	76	152

Grafico 12. Frecuencia de toxicidad dérmica aguda por fraccionamiento de radioterapia.



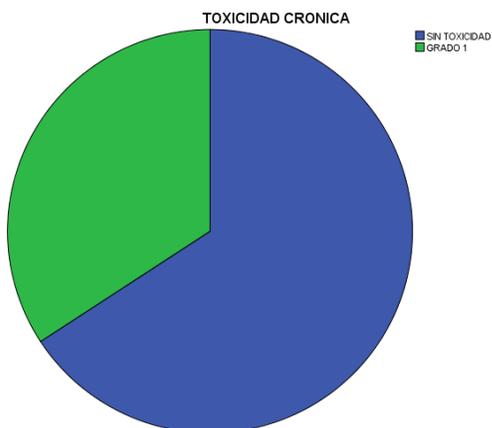
En la toxicidad dérmica crónica que se registró en este estudio fue mas frecuente no presentarla en 100/ 152 pacientes (65.7%) y solo 52 pacientes(34.2%) presentaron solo grado 1. Tabla 13. Grafico 14

Tabla 13. Toxicidad dérmica crónica de la radioterapia adyuvante

**TOXICIDAD CRONICA**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	SIN TOXICIDAD	100	65.8	65.8	65.8
	GRADO 1	52	34.2	34.2	100.0
	Total	152	100.0	100.0	

Gráfico 14. Toxicidad dérmica crónica de la radioterapia adyuvante.



Para la toxicidad crónica dérmica registrada por tipo de fraccionamiento se observó mayor frecuencia de pacientes sin toxicidad en el grupo de hipofraccionado con 56 /76(73.6%) siendo el que fraccionamiento mejor tolerado y sin presentar toxicidad crónica el de 39Gy en 13 fracciones con 5/6 pacientes(83.3%) los otros dos hipofraccionamiento presentaron porcentajes similares de pacientes sin toxicidad en 72 a 73%.

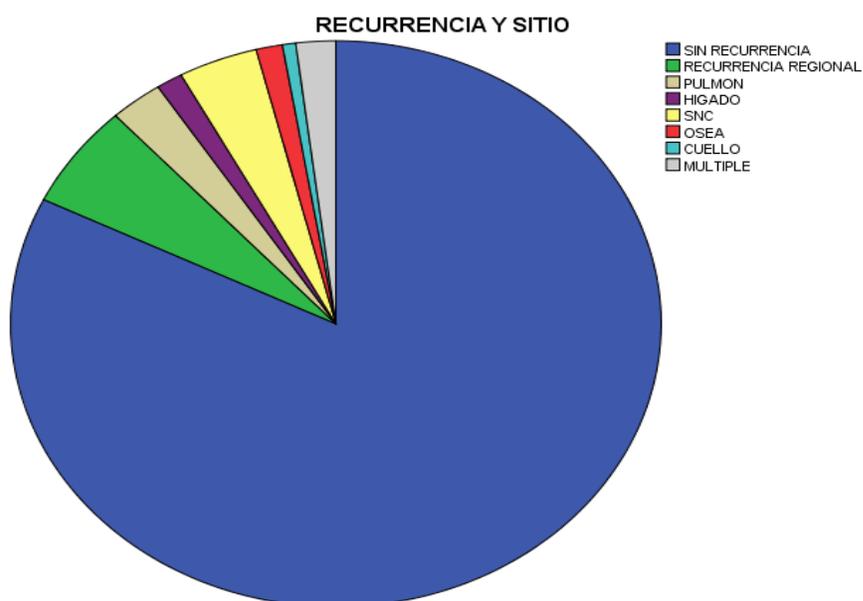
En cuanto al fraccionamiento convencional solo 44 de 76 pacientes (57.8%) no presentaron toxicidad crónica dérmica y solo 32 pacientes(42.1%) presentaron toxicidad grado 1.

El 82.2% (125/152)de las pacientes no presentaron recurrencia en el momento en que se recolectó la información para este estudio. Y solo el 17.8% (27/152) de las pacientes presentaron algún tipo de progresión siendo los tres sitios más frecuentes la progresión regional 9 pacientes(5.9%), progresión a SNC 6 pacientes(3.9%) y progresión a pulmón 4 pacientes (2.6%). Tabla 15 y grafico 15.

Tabla 15. Sitios de recurrencia posterior a radioterapia adyuvante

		RECURRENCIA Y SITIO			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	SIN RECURRENCIA	125	82.2	82.2	82.2
	RECURRENCIA REGIONAL	9	5.9	5.9	88.2
	PULMON	4	2.6	2.6	90.8
	HIGADO	2	1.3	1.3	92.1
	SNC	6	3.9	3.9	96.1
	OSEA	2	1.3	1.3	97.4
	CUELLO	1	.7	.7	98.0
	MULTIPLE	3	2.0	2.0	100.0
	Total	152	100.0	100.0	

Grafico 15. Sitios de recurrencia posterior a radioterapia adyuvante



Quando se realizo el estudio de frecuencia de recurrencia por sitio y tipo de fraccionamiento se observo que hubo 64 pacientes(84.2%) en dosis de fraccionamiento de 50Gy en 25 fracciones contra 61 pacientes(80.2%) de las distintas dosis de hipofraccionamiento que no presentaron recurrencia siendo en el fraccionamiento de 39Gy en 13 fracciones el que represento 6 de 6

pacientes(100%) sin recurrencias. Mientras que el hipofraccionamiento de 42.5 Gy en 16 fracciones es el que presento mayor porcentaje de recurrencias con 14 pacientes(58.2%) siendo la recurrencia regional la mas frecuente: 5 pacientes(35.7%) seguido de pulmón y SNC 3 pacientes en cada sitio representando el 21.4% .

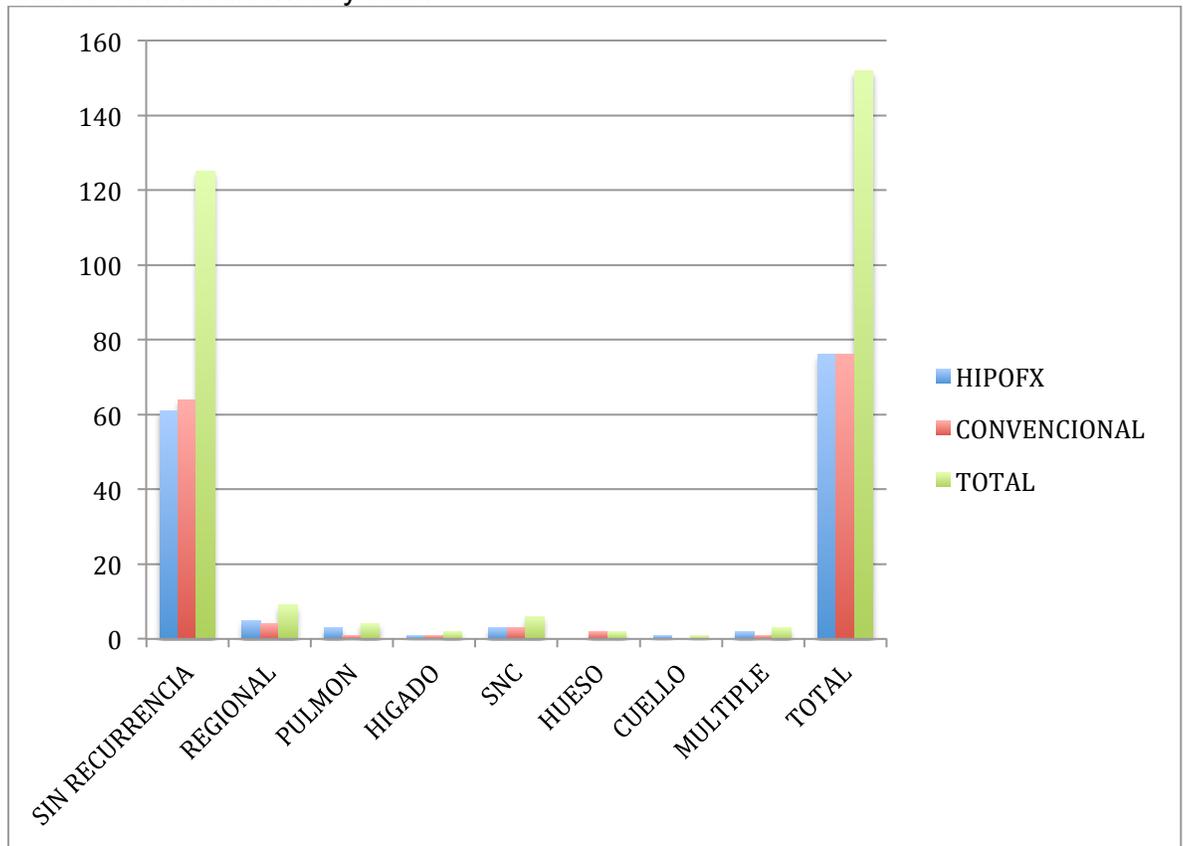
En el fraccionamiento convencional(50Gy/25fracciones) los sitios mas frecuentes de recurrencia fueron también a nivel regional 4 pacientes (33.3%) y a SNC con 3 pacientes(25%)

**Tabla 16. RECURRENCIA Y SITIO\*DOSIS TOTAL**

Recuento

		DOSIS TOTAL				Total
		39 GY	40 GY	42.5 GY	50GY	
RECURRENCIA Y SITIO	SIN RECURRENCIA	6	10	45	64	125
	RECURRENCIA REGIONAL	0	0	5	4	9
	PULMON	0	0	3	1	4
	HIGADO	0	0	1	1	2
	SNC	0	0	3	3	6
	OSEA	0	0	0	2	2
	CUELLO	0	0	1	0	1
	MULTIPLE	0	1	1	1	3
Total		6	11	59	76	152

Gáfico 16. Recurrencia y sitio.



## ANALISIS DE RESULTADOS.

El análisis estadístico empleado para determinar asociación entre las variables cualitativas con tipo de fraccionamiento otorgado (hipofraccionamiento vs fraccionamiento convencional) fue la prueba de Chi<sup>2</sup>.

Se agrupó en tablas de contingencia cada una de las variables analizadas para determinar si existe asociación.

Para el análisis de datos se realizó en el sistema SPSS versión 16.

Tabla 17. Toxicidad aguda

**Tabla cruzada**

			Dosis total		Total
			Hipofraccionamiento	Convencional	
TOXICIDAD AGUDA	SIN TOXICIDAD	Recuento	18	14	32
		% dentro de Dosis total	23.7%	18.4%	21.1%
	GRADO 1	Recuento	24	47	71
		% dentro de Dosis total	31.6%	61.8%	46.7%
	GRADO DOS	Recuento	34	15	49
		% dentro de Dosis total	44.7%	19.7%	32.2%
Total		Recuento	76	76	152
		% dentro de Dosis total	100.0%	100.0%	100.0%

La toxicidad aguda grado 1 fue más frecuente en el tratamiento con fraccionamiento convencional en 61.8% de los casos y la toxicidad aguda grado 2 fue mayor en el hipofraccionamiento con 44.7% de los pacientes.

Tabla 18. análisis entre variable con chi2 en toxicidad dérmica aguda y fraccionamiento

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	15.318 <sup>a</sup>	2	.001
Razón de verosimilitud	15.652	2	.001
Asociación lineal por lineal	2.826	1	.093
N de casos válidos	152		

a. 0 casillas (0.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 16.00.

En el análisis estadístico de grado de severidad de toxicidad dérmica aguda con tipo de fraccionamiento, se observó que existe correlación entre ambas variables siendo mayor la el número de paciente con algún grado de toxicidad aguda con el fraccionamiento convencional que con el tratamiento hipo fraccionado.

Sin embargo en las tablas cruzadas comparativas de toxicidad dérmica crónica con el tipo de fraccionamiento de RT se observó que el hipofraccionamiento tiene mayor porcentaje de toxicidad dérmica crónica.

Tabla 19. Comparación de toxicidad dérmica crónica con tipo de fraccionamiento

			Dosis total		Total
			Hipofraccionamiento	Convencional	
TOXICIDAD CRONICA	SIN TOXICIDAD	Recuento	44	56	100
		% dentro de Dosis total	57.9%	73.7%	65.8%
	GRADO 1	Recuento	32	20	52
		% dentro de Dosis total	42.1%	26.3%	34.2%
Total		Recuento	76	76	152
		% dentro de Dosis total	100.0%	100.0%	100.0%

Pero cuando se realizo el análisis estadístico se concluye que no existe correlación entre ambas variables estudiadas ya que presenta una  $p > 0.05$ .

Tabla 20. análisis entre variable con chi2 en toxicidad dérmica crónica y fraccionamiento

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	4.209 <sup>a</sup>	1	.040		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	3.537	1	.060		
Razón de verosimilitud	4.238	1	.040		
Prueba exacta de Fisher				.060	.030
Asociación lineal por lineal	4.182	1	.041		
N de casos válidos	152				

a. 0 casillas (0.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 26.00.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

En la tabla de contingencia de correlación del porcentaje de recurrencia y el tipo de fraccionamiento otorgado, se observó que los pacientes que recibieron fraccionamiento convencional, 15 de 76 pacientes(19.7%) presentaron algún tipo de recurrencia, en comparación con solo 12 de 76 pacientes del tratamiento hipo fraccionado(15.8%). Por lo tanto el tamaño de la fracción puede influir para presenta mayor recurrencia ya que el tejido mamario se considera un tejido radio resistente(alfa/beta 3).

Tabla cruzada comparación de recurrencia y fraccionamiento

			Dosis total		Total
			Hipofraccionamiento	Convencional	
Recurrencia	Sin recurrencia	Recuento	64	61	125
		% dentro de Dosis total	84.2%	80.3%	82.2%
recurrencia		Recuento	12	15	27
		% dentro de Dosis total	15.8%	19.7%	17.8%
Total		Recuento	76	76	152
		% dentro de Dosis total	100.0%	100.0%	100.0%

Sin embargo en el análisis estadístico nos e demostró correlación entre las variables antes mencionadas, tamaño de fracción y recurrencia con una significancia estadística de 0.336.

Tabla 21. prueba de chi2 para recurrencia y tipo de fraccionamiento

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	.405 <sup>a</sup>	1	.524		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	.180	1	.671		
Razón de verosimilitud	.406	1	.524		
Prueba exacta de Fisher				.672	.336
Asociación lineal por lineal	.403	1	.526		
N de casos válidos	152				

a. 0 casillas (0.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 13.50.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Así mismo en el análisis estadístico con las curvas de Kaplan Meier en ambos grupos de tratamiento más del 80% (global 82.2%) de los casos se encuentran vivos sin recurrencia; solo con una diferencia de tres pacientes más con recurrencia en el grupo tratado con fraccionamiento convencional.

Tabla 22. de procedimiento de casos vivos sin recurrencia y tipo de fraccionamiento

Resumen de procesamiento de casos				
Dosis total	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
Hipofraccionamiento	76	12	64	84.2%
Convencional	76	15	61	80.3%
Global	152	27	125	82.2%

En el análisis estadístico se demostró que la significancia estadística se presento con un valor de Chi2 de 0.04 lo que demuestra una pequeña correlación de las variables analizadas a favor del hipofraccionamiento en el cual viven sin recurrencia.

**Tabla 23. análisis estadístico de Chi2 de pacientes vivos sin recurrencia y tipo de fraccionamiento**  
**Comparaciones globales**

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	.047	1	.828

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Dosis total .

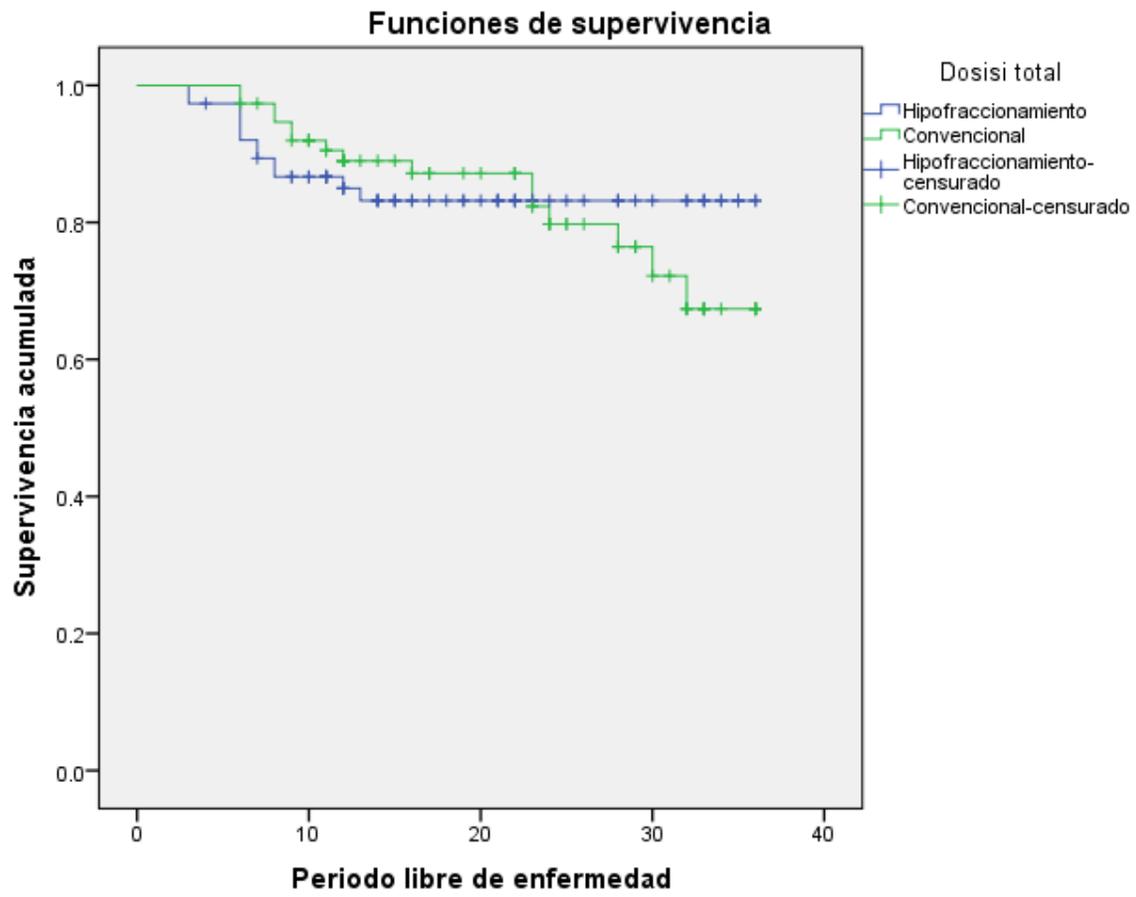
Además de que se presentó con un intervalo de confianza el 95% aceptable con una diferencia entre los límites con valor numérico de 5, pues se presentó con un límite inferior de 28 a un límite superior de 33 en ambos grupos de fraccionamiento.

Tabla 24. de intervalos de confianza entre paciente vivos sin recurrencia y tipo de fraccionamiento

Dosis total	Media <sup>a</sup>			
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
Hipofraccionamiento	31.183	1.275	28.684	33.682
Convencional	30.981	1.155	28.717	33.246
Global	30.917	.883	29.186	32.648

Finalmente en la curva de supervivencia de Kaplan Meier se observa el comportamiento de ambos grupos de tratamiento, en donde el fraccionamiento convencional presenta mayor número de pacientes con recurrencia con los que decrecimiento el periodo libre de enfermedad; mientras que los pacientes con hipofraccionamiento presentan menor recurrencia y una estabilidad en el periodo libre de enfermedad a partir de los 20 meses postratamiento.

Grafica 17. Pacientes vivos sin recurrencia y tipo de fraccionamiento



## DISCUSION

Lograr la curación del cáncer de mama en las pacientes con enfermedades locales y localmente avanzadas, es el principal objetivo del tratamiento. De acuerdo a la agencia internacional para la investigación del cáncer (2), los tumores malignos de mama son el principal tumor que afecta a la población mundial; en nuestro centro oncológico, no es la excepción ya que se trata del diagnóstico con mayor incidencia y prevalencia.

En relación a la edad al diagnóstico, hablando de datos a cerca de la población mexicana(4,5,6), 11% es diagnosticado en menores de 40 años; en nuestro estudio 7.8% se encontraron debajo de este limite de edad.

La edad promedio reportada en población mexicana, para el diagnostico de esta enfermedad es de 53 años, lo cual va acorde con los numeros encontrados en nuestro estudio, siendo que en la decada de 50 a 59 años, se reporto el mayor numero de personas con el diagnostico.

Según la etapa clínica, en diversos estudios (7, 8) se han encontrado que el cáncer de mama se encuentra en mas de 50% en etapas locales y aproximadamente 30% en etapas localmente avanzadas; encontrando en nuestro estudio 59.8% de las pacientes en etapas locales y el resto en localmente avanzadas.

Al tomar en cuenta el perfil molecular, tenemos como antecedentes estudios donde se analizaron diversos tratamiento según el perfil, siendo los mas frecuentes los clasificados como Luminales; asi mismo en el estudio realizado se mostro un 38% de los pacientes como Luminal A siendo el grupo mayormente representado, en contraste con los del grupo HER2 positivo con receptores hormonales negativos, los cuales solo estuvieron en un 7.9%.

El estado ganglionar posterior al procedimiento quirurgico es otra variable que se ha considerado, encontrandose 64.5% la presencia de ganglios negativos, y 12% ganglios positivos con ruptura capsular, siendo semejante a lo expuesto en la literatura.

Hablar del tratamiento hipofraccionado y el tratamiento convencional, se encontro en nuestro estudio que la toxicidad aguda se presentó de manera mas prevalente en el fraccionamiento convencional, comparado con los diversos tipos de hipofraccionamiento, donde el perfil de toxicidad aguda fue ligeramente mejor a pesar de no alcanzar significancia estadística.

La toxicidad crónica no se afecto según el tipo de fraccionamiento utilizado. Estos resultados concuerdan con los analisis de toxicidad y seguimiento de los estudios que validan los diferentes hipofraccionamientos, tanto en etapas tempranas como en etapas localmente avanzadas.

Por ultimo, en cuanto a recurrencias de la enfermedad posterior a tratamiento de radioterapia, no se encontraron diferencias significativas entre el tratamiento hipofraccionado y el tratamiento convencional.

## CONCLUSIONES

El cáncer de mama fue el tipo de cancer más común que recibió radioterapia durante los años 2014 a 2017 en el Centro Oncológico Estatal ISSEMyM, con tendencia a que permanezca en los primeros lugares de incidencia.

Las dosis de radioterapia que se han otorgado y considerado como estándar en nuestro centro habían sido el fraccionamiento convencional (50Gy en 25 fracciones) sin embargo debido a la enorme carga asistencial se han implementado en los últimos 4 años el tratamiento hipofraccionado con varios esquemas basados en estudios del Reino Unido y de Canadá con perfiles de toxicidad y beneficio oncológico similares reportados a la literatura internacional.

Sin embargo en nuestro estudio realizado, aquí presente, encontramos pequeñas pero significativas diferencias a favor del uso del tratamiento hipofraccionado; ya que este se encontró mayor número de pacientes vivos sin recurrencia ( $p < 0.047$ ) aunque con un aumento de la toxicidad aguda grado 2 ( $p < 0.001$ ) en comparación con el fraccionamiento convencional. Mientras que en la toxicidad crónica no existió impacto en ninguno de los grupos de tratamiento. Por lo tanto la radioterapia con hipofraccionamiento en técnica conformal es útil y aplicable.

Dichos resultados nos orientan a que el hipofraccionamiento en cáncer de mama, es un tratamiento igual de efectivo, que el convencional en etapas locales y también en localmente avanzadas; presentando la ventaja de poderse brindarse en menor tiempo, sin sacrificar resultados oncológicos ni aumentar toxicidades.

## RECOMENDACIONES

Dado que el Centro Oncológico Estatal de ISSEMyM es un hospital certificado de tercer nivel, y centro de referencia de enfermedades oncológicas, del estado más grande del país, se debe hacer especial observación que una vez etapificada adecuadamente a la paciente y considerar la radioterapia adyuvante optar por hipofraccionamiento no solo es una ventaja en el beneficio oncologico de la paciente sino para el centro al disminuir el tiempo de inicio del tratamiento que es otro factor pronostico a considerar para la supervivencia global; sino en disminuir la carga asistencial de los aceleradores lineales y poder brindar más lugares a otros pacientes con patologías oncológicas más agresivas.

Este estudio sirve como un inicio para otras líneas de investigación, en cuanto a los tratamientos hipofraccionados, dado que estos conceden en hospitales de referencia, la oportunidad de brindar más tratamientos en menos días y poder abarcar a tiempo el grueso de pacientes candidatos a recibir radioterapia.

## BIBLIOGRAFIA

1. Kesson Eileen M, Allardice Gwen M, George W David, Burns Harry J G, Morrison David S. Effects of multidisciplinary team working on breast cancer survival: retrospective, comparative, interventional cohort study of 13 722 women *BMJ* 2012; 344 :e2718
2. Globocan 2012, International Agency for Research on Cancer Breast Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012.
3. Rebecca L. Siegel, MPH; Kimberly D. Miller, MPH; Ahmedin Jemal, DVM, PhD, Cancer statistics, *CA Cancer J Clin* 2017;67:7–30, 2017 American Cancer Society.
4. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario, *Gaceta mexicana de oncología, Sexta Revisión Colima*, volumen 14, suplmento 12, octubre, México 2015.
5. Palacio-Mejía LS, Lazcano-Ponce E, Allen-Leigh B, Hernández-Ávila M. Diferencias regionales en la mortalidad por cáncer de mama y cérvix en México entre 1979 y 2006. *Salud Pública Mex.* 2009;51 Suppl. 2:s208-19.
6. Online Instituto Nacional de Geografía y Estadística. México 2014. <http://www.inegi.org.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/Contenidos/estadisticas/2014/mama0.pdf>
7. Siegel, R. L., Miller, K. D. and Jemal, A. (2017), Cancer statistics, 2017. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 67: 7-30. doi:10.3322/caac.21387
8. Siegel, R. L., Miller, K. D. and Jemal, A. (2018), Cancer statistics, 2018. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68: 7-30. doi:10.3322/caac.21442
9. Kohler BA, Ward E, McCarthy BJ, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975–2007, Featuring Tumors of the Brain and Other Nervous System. *JNCI Journal of the National Cancer Institute.* 2011;103(9):714-736. doi:10.1093/jnci/djr077.
10. The Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group; Endogenous Sex Hormones and Breast Cancer in Postmenopausal Women: Reanalysis of Nine Prospective Studies, *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, Volume 94, Issue 8, 17 April 2002, Pages 606–616, <https://doi.org/10.1093/jnci/94.8.606>

11. Lu J, Brady L. Decision making in radiation oncology. Berlin: Springer; 2011.
12. E. Woloschak G, E. Woloschak G, University N, Center C, Medicine N. Breast Cancer Biology for the Radiation Oncologist | SpringerLink. Link.springer.com. 2018
13. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario, Gaceta mexicana de oncología, Séptima Revisión Colima, volumen 14, suplmento 12, octubre, México 2017.
14. Breast Imaging Reporting and Data Systems, American College of Radiology. Mammography, 5th ed. 2013.
15. Amin M. AJCC cancer staging manual. New York: Springer; 2017
16. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) e. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual... - PubMed - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2014
17. Canavese G, Catturich A, Vecchio C, et al: Sentinel node biopsy compared with complete axillary dissection for staging early breast cancer with clinically negative lymph nodes: Results of randomized trial. Ann Oncol 20:1001–1007, 2009.
18. Chavez-MacGregor M, Clarke CA, Lichtensztajn DY, Giordano SH. Delayed Initiation of Adjuvant
19. Chemotherapy among Patients with Breast Cancer. JAMA Oncol 2016;2(3):322-329. |
20. Loibl S, Denkert C, von Minckwitz. Neoadjuvant treatment of breast cancer – Clinical and research perspective. Breast 2015;24(Suppl 2):S73-S77.
21. Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. J Clin Oncol 2012;30:1796-1804.
22. Donker M, Straver ME, Rutgers EJ, et al. Radioguided occult lesion localisation (ROLL) in breast-conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy. EJSO 2012;38(12):1218-1224
23. Electron arc irradiation of the postmastectomy chest wall with CT treatment planning: 20-Year experience
24. Gaffney D.K., Leavitt D.D., Tsodikov A., Smith L., Watson G., Patton G., Gibbs F.A., Stewart J. Robert
25. (2001) International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 51 (4) , pp. 994-1001.

26. Borca V, Franco P, Catuzzo P, Migliaccio F, Zenone F, Aimonetto S et al. Does TomoDirect 3DCRT represent a suitable option for post-operative whole breast irradiation? A hypothesis-generating pilot study. 2018.
27. International Journal of Radiation Oncology \* Biology \* Physics . Redjournal.org. 2011. : <https://www.redjournal.org/11234535-2011>
28. Bone Windows for Distinguishing Malignant from Benign Primary Bone Tumors on FDG PET/CT [Internet]. Jcancer.org. 2000. Available from: <http://www.jcancer.org/v04p0524.htm>
29. Bentz JS, Yassa N, Clayton F. Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: clinicopathologic features of 12 cases. *Mod Pathol* 1998;11(9):814–822.
30. Nehal R. Khanna. Radiation dermatitis: An overview. *Ijburns*. 2013; 21 (24-31)
31. Yang TJ, Ho AY. Radiation Therapy in the management of breast cancer. *Surg Clin North Am*. 2013 Apr;93(2):455-71.
32. Thames Jr HD, Withers HR, Peters LJ, Fletcher GH. Changes in early and late radiation responses with altered dose fractionation: implications for dose-survival relationships. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1982;8(2):219–26.
33. Muller-Runkel R, Vijayakumar S. Equivalent total doses for different fractionation schemes, based on the linear quadratic model. *Radiology*. 1991;179(2):573–7.
34. Wheldon TE, Deehan C, Wheldon EG, Barrett A. The linear-quadratic transformation of dose- volume histograms in fractionated radiotherapy. *Radiother Oncol*. 1998;46(3):285–95.
35. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;366(9503):2087–106.
36. Ma AM, Barone J, Wallis AE, et al. Noncompliance with adjuvant radiation, chemotherapy, or hormonal therapy in breast cancer patients. *Am J Surg*. 2008;196:500–4.
37. Whelan TJ, Levine M, Julian J, et al. The effects of radiation therapy on quality of life of women with breast carcinoma: results of a randomized trial. Ontario Clinical Oncology Group. *Cancer*. 2000;88:2260–6
38. 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;94(15):1143–50

39. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *NEJM*. 2010;362(6):513–20.
40. START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, et al. 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)
41. START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet*. 2008;371:1098–107.
42. Owen JR, Ashton A, Bliss JM, 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 a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2006;7:467–71.
43. Mannino M, Yarnold JR. Shorter fractionation schedules in breast cancer radiotherapy: clinical and economic implications. *Eur J Cancer*. 2009;45(5):730–1.
44. Montero A, Sanz X, Hernanz R et al. Accelerated hypofractionated breast radiotherapy: FAQs (Frequently Asked Questions) and facts. *The Breast*. 2014. (1-11)
45. Ragaz J, Olivetto IA, Spinelli JJ, Phillips N, Jackson SM, Wilson KS, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(2):116e26.
46. Yadav BS, Sharma SC, Singh R, Singh G, Kumar V. Post-mastectomy radiation and survival in patients with breast cancer. *J Can Res Ther* 2007;3:218e24.
47. El-Sayed MI, Abdel-Wanis ME. Comparison of hypofractionated and conventional radiotherapy protocols in breast cancer patients: a retrospective study. *J Cancer Sci Ther* 2012;4:158e63
48. Sun GY. Hypofractionated Radiation Therapy After Mastectomy for the Treatment of High-Risk Breast Cancer: 5-Year Follow-Up Result of a Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol*. 2017. 99 (issue 2, S3-S4)

## ANEXOS

### HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS (anexo 1)

Número de afiliación \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_

Cáncer de mama etapa clínica: \_\_\_\_\_ Mama afectada: \_\_\_\_\_

➤ Estado ganglionar al diagnóstico:

Positivos axilares	Negativos axilares
Positivos axilar/supraclavicular	Negativos axilar/supraclavicular
Positivos axilar/supra e infraclavicular	Negativos axilar/supra e infraclavicular

➤ Perfil molecular

Luminal A	Luminal B	Triple positivo	Triple negativo	Basal like	otro
-----------	-----------	-----------------	-----------------	------------	------

➤ Tipo de cirugía mamaria:

CC	MRM Patey	MRM Madden	MS	ME
----	-----------	------------	----	----

➤ Uso de quimioterapia adyuvante:

si	no
----	----

➤ Dosis de radioterapia adyuvante

50Gy/25Fx	40Gy/15Fx	42.5Gy/16Fx	39Gy/13Fx	Otro:
-----------	-----------	-------------	-----------	-------

➤ Tipo de toxicidad por RT:

dérmica	linfedema	pulmonar	cardiaca	otro
---------	-----------	----------	----------	------

➤ Grado de toxicidad aguda dérmica por criterios RTOG

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

➤ Grado de toxicidad dérmica crónica por criterios de la RTOG:

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

➤ Recurrencia y sitio de recurrencia

No	Si (local)	Si (regional)	Si (locorregional)	Si ósea	Si visceral	otro
----	------------	---------------	--------------------	---------	-------------	------

Intervalo posRT a recurrencia: \_\_\_\_\_

Fecha de inicio de RT: \_\_\_\_\_

Fecha de finalización de RT: \_\_\_\_\_

Periodo libre de enfermedad: \_\_\_\_\_

CDI: carcinoma ductal infiltrante, CLI: carcinoma lobulillar invasor. RPC: respuesta patologic completa, RPP: respuesta patológica parcial, SP: sin respuesta, CC: cirugía conservadora, MRM: mastectomía radical modificada, GC: ganglio centinela, DRAC: diseccion radical de axila completa, DRAI: disección radical axilar incompleta