

# RADIOTERAPIA EXTERNA ULTRAFRACCIONADA EN CÁNCER DE MAMA ESTADIO PRECOZ. EXPERIENCIA PRELIMINAR A 2 AÑOS

CARMEN SÁNCHEZ, SARA OTT, LAURA AGUIRRE, ANDRÉS VERA, JESÚS DÁVILA, CARLOS HERNÁNDEZ

SERVICIO DE RADIOTERAPIA DR. ENRIQUE M. GUTIÉRREZ CENTRO MÉDICO DOCENTE LA TRINIDAD. UNIDAD DE RADIOTERAPIA ONCOLÓGICA GURVE INSTITUTO MÉDICO LA FLORESTA FÍSICA MÉDICA C.A. CARACAS, VENEZUELA.

TRABAJO GANADOR PREMIO "DR. VICTOR BRITO A" 2023.

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Presentar resultados preliminares de nuestra experiencia de 2 años en tratamiento de pacientes con cáncer de mama estadio precoz, utilizando esquema de radioterapia ultrafraccionada en 5 días. **MÉTODO:** 46 pacientes en período 2020-2022, 23 pacientes tratadas con ultrafraccionamiento y 23 pacientes con radioterapia hipofraccionada planificadas con radioterapia conformada tridimensional o técnica de intensidad modulada. **RESULTADOS:** 46 pacientes cumplen con los criterios de inclusión establecidos para este estudio, tratadas con ultrafraccionamiento e hipofraccionamiento. La edad promedio fue 67,4 años, (44-86 años para ultrafraccionamiento) 63,0 años (41-88 años para grupo hipofraccionamiento). El tamaño tumoral en el grupo de radioterapia ultrafraccionada fue: T1 (<2 cm) 69,6 %, T2 (2 cm-5 cm) 21,7 %, Tis 8,7 %, mientras que grupo del hipofraccionamiento: T1 87,0 %, T2 13,0 %. El mayor tiempo de seguimiento fue de 12-24 meses (ultrafraccionamiento) 56,5 % en hipofraccionamiento 52,2 %. La complicación aguda más frecuente fue dermatitis grado I en grupo del ultrafraccionamiento 26,1 %, en hipofraccionamiento 82,6 % con una (P:<0,05); en grupo de ultrafraccionamiento no hubo dermatitis grado II mientras que en el hipofraccionamiento fue de 17,4 %. **CONCLUSIÓN:** Nuestros resultados preliminares demuestran que la administración de la radioterapia ultrafraccionada en pacientes con cáncer de mama precoz ha demostrado ser un esquema seguro y efectivo en el control locoregional, supervivencia global y toxicidad, al comparar con el hipofraccionamiento, disminuyendo el tiempo total de la radiación a 5 días. Es necesario continuar con el seguimiento de las pacientes.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer, mama, precoz, hipofraccionamiento, ultrafraccionamiento.

## SUMMARY

**OBJECTIVE:** Present preliminary results of our 2-year experience in treatment of patients with early stage breast cancer, using 5-day ultrafractionated radiotherapy scheme. **METHOD:** 46 patients selected in the period 2020-2022, 23 patients treated with ultrafractionated radiation therapy and 23 patients with hypofractionated radiotherapy, with the same characteristics, planned with three-dimensional conformal radiotherapy or intensity modulated technique. **RESULTS:** 46 patients with early stage breast cancer who met the inclusion criteria established for this study, treated with radiotherapy ultra-fractionated and hypofractionated radiotherapy, analyzed. The average age is 67.4 years 44-86 years for radiation therapy ultrafractionated 63.0 years 41-88 years for the hypofractionated group. Tumor size in ultrafractionated group T1 was 69.6%, T2 21.7 %, Tis 8.7 %, while in hypofractionated T1 group 87.0 %, T2 13.0 %. The follow-up time is short because is implemented from 2020; the largest range is 12-24 months ultrafractionated 56.5 % and hypofractionated 52.2 %. The most frequent acute complication is grade I dermatitis in the ultrafractionated group 26.1 %, and in the hypofractionated group 82.6 % with one (P<0.05); in the ultrafractionated group there was no grade II dermatitis and in hypofractionated 17.4 %. **CONCLUSION:** Our preliminary results show that the administration of ultrafractionated in patients with early breast cancer has proven to be a safe and effective regimen in locoregional control, overall survival, and toxicity, when compared to hypofractionation decreasing the total radiation time to 5 days. It is necessary to continue monitoring the patients.

**KEY WORDS:** Cancer, breast, early, hypofractionation, ultra-fractionation.

Recibido: 12/04/2023 Revisado: 10/05/2023

Aceptado para publicación: 30/05/2023

Correspondencia: Dra. Carmen Sánchez. Servicio de Radioterapia Dr. Enrique M. Gutiérrez Centro Médico Docente la Trinidad. Tel: +58 04244110684  
E-mail: [casanchez@radioterapia.com.ve](mailto:casanchez@radioterapia.com.ve)

Esta obra está bajo una Licencia *Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International* Licens

## INTRODUCCIÓN

**E**l cáncer de mama (CM) es la neoplasia más frecuente diagnosticada en el género femenino y representa la primera causa de mortalidad en las mujeres con cáncer, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima más de 2,2 millones de casos en 2020 <sup>(1)</sup>. Esta patología oncológica representa el 30,0 % de la población de los pacientes tratados en los diferentes centros de radioterapia oncológica GURVE. El tratamiento del CM es multidisciplinario y consiste en una combinación de cirugía, radioterapia y tratamiento sistémico como pilares fundamentales, en conjunto con otras especialidades como cirugía plástica y psicología, entre otros. En múltiples estudios se ha demostrado que el tratamiento de CM con radioterapia después de la mastectomía parcial oncológica (MPO) en mujeres con CM en etapa temprana, disminuye significativamente el riesgo de recaída local, regional y a distancia, con aumento significativo de la supervivencia global <sup>(2-4)</sup>. Tradicionalmente, la radioterapia después de la MPO para el CM estadio precoz se administra en 25 días, dosis diarias de 180 a 200 cGy durante 5 semanas, alcanzando una dosis total de 5 000 cGy, con o sin dosis de refuerzo adicional. Se realizaron ensayos clínicos aleatorios fase III en Canadá, Reino Unido, China y Dinamarca que han confirmado la seguridad y la eficacia del tratamiento radiante con esquemas de hipofraccionamiento (HF) <sup>(5,6,9,10)</sup>.

EL HF consiste en aumentar la dosis diaria de radiación a una fracción mayor a 250 cGy, disminuyendo la dosis total y acortando el tiempo de tratamiento a 15 días (3 semanas).

El *START TRIAL A* <sup>(5)</sup> y *STAR TRIAL B* <sup>(6)</sup> evaluaron esquemas de HF y lo compararon con el convencional, concluyeron después de una mediana de seguimiento de 5,1 años, con un seguimiento máximo de 8 años, las recaídas a

distancia, la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG) fueron similares y comparables al convencional de 5-7 semanas. Estudios aleatorizados <sup>(7,8)</sup> han demostrado estos esquemas HF son seguros y efectivos en el control locorregional, SG y toxicidad al compararlo con el estándar. Se han desarrollado distintos esquemas de HF, los de 15 aplicaciones no han mostrado inferioridad al compararlos con el convencional, considerándose en la actualidad esquemas estándar para radioterapia adyuvante.

Con los datos obtenidos a través del modelo lineal cuadrático la respuesta del tejido mamario a la radiación tiene una relación  $\alpha/\beta$  bajo, lo que hace que sea más sensible al tamaño de la fracción diaria, en el HF se administran dosis mayores de 250 cGy y en el ultrafraccionamiento (UF) se utilizan dosis mayores de 500 cGy diarios, permitiendo acortar el tiempo de tratamiento a 5 días, en el CM estadio precoz.

Murray B y col. <sup>(10)</sup>, realizaron un estudio fase III donde compararon la radioterapia hipofraccionada (RTHF) de 15 días vs., radioterapia con ultrafraccionamiento (RTUF) en 5 días, demostrando que la RTUF tiene dosis radiobiológicas efectivas, que son equivalentes tanto a los esquemas convencionales como a HF. Concluyen que la RTUF es segura en cuanto a toxicidad y control local (CL) en pacientes con CM en estadio precoz después de la MPO.

Adicionalmente, el esquema de RTUF presenta múltiples beneficios para las pacientes y centros de radioterapia, especialmente en aquellas con comorbilidades de larga data o con domicilio lejano, en los cuales se le imposibilita acudir a tratamientos de forma regular. Igualmente, nos permite la mejor integración con los tratamientos sistémicos y reduce la visita a los centros hospitalarios <sup>(11-13)</sup>. El mayor impulso para implementar este esquema de 5 días de tratamiento se produjo durante la pandemia de COVID-19, en el año 2020 basado en el ensayo

*FAST-Forward*<sup>(10)</sup>. Esto podría haber contribuido al cambio en la práctica. En la presente revisión daremos a conocer nuestra experiencia de 2 años en la implementación del esquema RTUF en CM estadio precoz y su comparación con el esquema RTHF, en las unidades de Radioterapia Oncológica de GURVE.

## MÉTODO

Es un estudio observacional, analítico, tipo 2, emparejado casos controles, los datos fueron obtenidos de las historias clínicas de las pacientes con CM estadio precoz tratadas con MPO y radioterapia externa, utilizando los esquemas de RTUF y RTHF, en las Unidades de Radioterapia Oncológica de los Servicios Dr. Enrique Gutiérrez en el Centro Médico Docente la Trinidad, Instituto Médico la Floresta y José Miguel Cruz Vera, durante el período 2020-2022.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Diagnóstico de carcinoma de mama ductal infiltrante o carcinoma ductal *in situ*.
- Pacientes con MPO sin reconstrucción
- Mayores de 40 años.
- Grado histológico I-II.
- Biopsia de ganglio centinela (GC) negativo.
- Tumores T1 - T2 (menor de 3 cm) /N0/M0.
- Se permite el uso de hormonoterapia.
- Pacientes que no hayan recibido tratamiento neoadyuvante.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con carcinoma de mama localmente avanzado.
- Histología no ductal.
- Pacientes que hayan recibido radioterapia previa.
- Mastectomía radical modificada.
- Pacientes que no han sido operadas.
- Pacientes con reconstrucción.
- Pacientes que hayan recibido quimioterapia primaria.
- Enfermedades del colágeno.

Se revisaron 1 080 historias clínicas durante el período 2020-2022 evaluadas en las distintas unidades de radioterapia oncológica de GURVE. Se seleccionaron 23 pacientes con CM estadio precoz que han recibido tratamiento con RTUF y 23 pacientes tratadas con RTHF que tenían características similares al grupo de estudio, las cuales nos sirvieron como grupo control (Cuadro 1). Todos estos datos fueron registrados en una hoja de cálculo en *Microsoft Office Excel*.

Las pacientes fueron tratadas en acelerador lineal (AL) con planificación de RTC3D o técnica IMRT. Para la planificación del tratamiento se realizó tomografía de tórax con protocolo de radioterapia, con cortes milimétricos, sin contraste en soporte inmovilizador de mama, en posición supina. Se colocan marcadores fiduciaros sobre el área de la glándula mamaria, lo que nos permite la delimitación del volumen "blanco o *target*". Se delimitan los órganos a riesgo: corazón, pulmón, médula espinal, esófago, para la protección de dichas estructuras.

La planificación se realiza de acuerdo al ICRU 96<sup>(14)</sup> (Comisión Internacional de Unidades Radiológicas) definiendo los volúmenes a continuación:

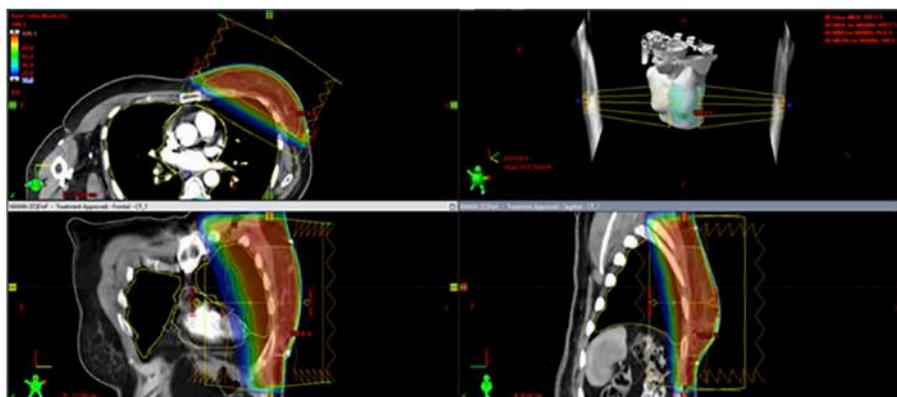
**CTV:** Volumen blanco clínico, que corresponde al tejido mamario y lecho quirúrgico.

**PTV:** Volumen de planificación que incluye el CTV, más un margen para corregir la incertidumbre del posicionamiento.

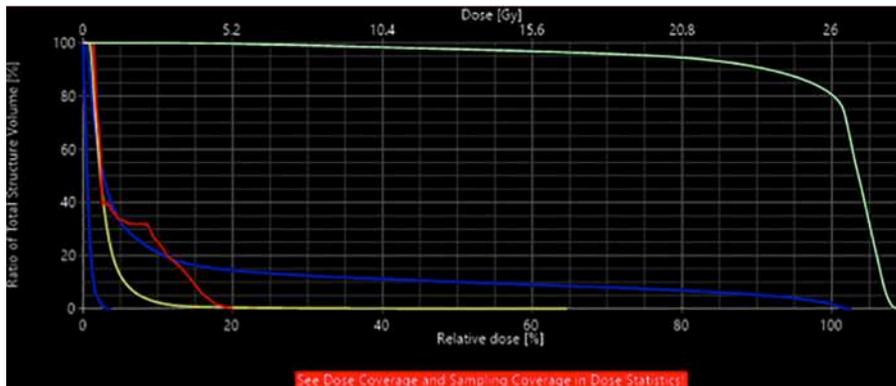
Se emplearon campos tangenciales, conformándose a través del colimador multiláminas, para dirigir y enfocar la dosis sobre la glándula mamaria y minimizar la irradiación de los órganos a riesgo. Las pacientes fueron tratadas en posición decúbito supino en el inmovilizador de mama, lo que permite precisión y reproducibilidad del tratamiento diario, minimizando los efectos secundarios. En las pacientes tratadas con RTHF se realizan imágenes de verificación una vez a la semana, mientras que las pacientes que reciben RTUF, se realiza imagen de verificación

diaria durante los cinco días de tratamiento (para corregir cualquier modificación en el

posicionamiento).



**Figura 1.** Femenina de 54 años de edad con diagnóstico carcinoma ductal infiltrante de mama izquierda, moderadamente diferenciado, pos MPO+GC, clasificada como T1c/N0/M0 estadio IA, RE: 95,0 %, RP:80,0 %, Her-2-neu negativo y Ki-67: 40,0 %, tratamiento radiante RTC3D con dosis diaria 520 cGy hasta completar 2 600 cGy, se observa adecuada distribución de la dosis en el área blanco (color Rojo) con disminución en la irradiación en los tejidos normales (colores verde y azul).



**Figura 2.** Histograma dosis volumen, restricción de los órganos a riesgo.

El seguimiento se obtuvo de la revisión de las historias clínicas de nuestros servicios de radioterapia; de no estar algún dato en la historia clínica, nos comunicamos con el paciente vía telefónica o con su médico tratante.

Tratamiento estadístico propuesto: para la caracterización de la muestra se utilizaron medidas de tendencia central como la media, la mediana, rangos; y para la dispersión de los datos desviación estándar. Para la comparación

de la variable complicación aguda entre ambos grupos, se utilizó el estadístico *Test student*, para la comparación de proporciones se utilizó un SPSS versión 22. Los parámetros cualitativos se representaron mediante la frecuencia relativa y se expresarán en porcentaje (%).

## RESULTADOS

Se analizaron 46 pacientes con CM estadio precoz tratadas con radioterapia externa con UF

o HF que cumplan con los criterios de inclusión establecidos. Las características de nuestra población están representadas en el Cuadro 1.

El grupo RTUF (23 pacientes) se trató con una dosis diaria de 520 cGy hasta un total de 2 600 cGy en 5 días con técnica de RTC3D o IMRT y el grupo de RTHF (23 pacientes) recibió una dosis diaria de 266 cGy hasta 4 256 cGy en 16 aplicaciones más 3 dosis adicionales o *boost* al lecho quirúrgico, para un total de 5 054 cGy en 19 días, con técnica de RTC3D, durante el período 2020-2022.

**Cuadro 1.**

	RTUF		RTHF	
Total, población	23		23	
Dosis de tratamiento (cGy)	520		266	
Número de aplicaciones	5		19	
Dosis total (cGy)	2 600		5 054	
Período de seguimiento (meses)	33		36	
Promedio	14		21	
Mediana	9		19	
Rango	2-33		2-36	
Edad				
Promedio	67,4		63,0	
Mediana	65		64	
Rango	44-86		41-88	
	N	%	N	%
40-49	2	8,7	2	8,7
50-59	3	13,0	6	26,1
60-69	9	39,1	9	39,1
70-79	4	17,4	5	21,7
80>	5	21,7	1	4,3
Técnica de radioterapia				
3D	15	65,2	23	100,0- 0,0
IMRT	8	34,8	0	
Histología				
Ca. Ductal <i>in situ</i>	2	8,7	0	0,0
Ca. Ductal infiltrante	21	91,3	23	100,0
Grado histológico				
1	5	21,7	6	26,1
2	13	56,5	17	73,9
3	2	8,7	0	0,0

*Continúa en la pág. 215...*

...continuación del Cuadro 1.

	N	%	N	%
Intermedio	1	4,3	0	0,0
Nuclear III	1	4,3	0	0,0
No especificado	1	4,3	0	0,0
Inmunohistoquímica				
Luminal A	10	43,5	16	69,6
Luminal B	9	39,1	7	30,4
Triple negativo	4	17,4	0	0,0
Cirugía previa				
Mastectomía	19	82,6	22	95,7
Parcial oncológica más GC	4	17,4	1	4,3
Parcial oncológica más VA				
Estadio T patológico				
Tis	2	8,7	0	0,0
T1 ≤20 mm	16	69,6	20	87,0
T2 >20 mm pero ≤50 mm	5	21,7	3	13,0
Período de seguimiento				
Tiempo (meses)				
<12	13	56,5	4	17,4
(12-24)	4	17,4	12	52,2
(24-36)	6	26,1	7	30,4
36+	0	0,0	0	0,0

Para el grupo de RTUF la mediana de edad fue de 65 años, con un rango de 44-86 años y para el grupo RTHF la mediana fue 64 años, con un rango de 41-88 años. El grupo etario más afectado con carcinoma de mama estadio precoz fue de 60-69 años representada por un 39,1 % en los 2 grupos de tratamientos.

En el 65,2 % de las pacientes tratadas con RTUF se utilizó RTC3D y un 34,8 % con IMRT. En el grupo la RTHF se utilizó la RTC3D en el 100,0 % de los casos (Cuadro 2).

Para la evaluación de las complicaciones por radioterapia nos basamos en las guías del Grupo de Radioterapia Oncológica (RTOG) y a la Organización Europea para la Investigación y tratamiento del cáncer (EORTC) <sup>(15)</sup>.

Las complicaciones agudas fueron muy infrecuentes, mayormente se presentaron a nivel de piel. El 73,9 % del grupo RTUF no tuvieron complicaciones; el 26,1 % presentó dermatitis

**Cuadro 2.** Técnica de radioterapia

Técnica de Radioterapia	RTUF		RTHF	
	N	%	N	%
RTC3D	15	65,2	23	100,0
IMRT	8	34,8	0	0,0
	23	100,0	23	100,0

grado I tipo eritema. En el grupo RTHF 82,6 % las pacientes presentaron dermatitis grado I, el 17,4 % dermatitis grado II. El grupo RTUF no presentó dermatitis grado II, esta diferencia en las reacciones de piel es estadísticamente significativa al compararlo con el RTUF con una  $P < 0,05$  (Cuadro 3). Hasta el momento ninguna de las pacientes en ambos grupos ha presentado complicaciones crónicas.

**Cuadro 3.** Complicaciones agudas

Complicaciones Agudas	RTUF		RTHF		Valor -P
	N	%	N	%	
Dermatitis grado 1	6	26,1	19	82,6	< 0,05
Dermatitis grado 2	0	0,0	4	17,4	
Sin Complicaciones	17	73,9	0	0,0	
Total	23	100,0	23	100,0	

**Figura 3:** Evolución de nuestra paciente tratada con RTUF, IMRT.

No hubo asociación entre las complicaciones al tratamiento y la técnica de planificación utilizada (RTC3D o IMRT) en el grupo de RTUF,  $P > 0,935$ , no fue estadísticamente significativo. El tipo histológico más frecuente es carcinoma ductal infiltrante (CDI) 91,3 % en el grupo RTUF y el 8,7 % carcinoma ductal *in situ* (CDIS); en el grupo de RTHF el 100 % representó el CDI (Cuadro 1). Con respecto al grado histológico, en el grupo de RTUF 56,5 % moderadamente diferenciado (G2), bien diferenciado (G1) 21,7 %, poco diferenciado (G3) 8,7 %. En relación con el grado nuclear en CDIS: G2 4,3 %, G3 4,3 %, el resto G1. En el grupo de RTHF el 73,9 % fue G2 y G1 representó 36,1 %.

En la inmunohistoquímica en la RTUF el fenotipo Luminal A representó el 43,5 %, Luminal B 39,1 %, triple negativo 17,4 %;

mientras en el grupo RTHF el Luminal A representó el 69,6 %; Luminal B 30,4 %.

El tratamiento quirúrgico más frecuente fue la MPO + GC en un 82,6 %; MPO más disección axilar (DA) 17,4 % en RTUF; mientras que para el grupo de RTHF la MPO + GC con 95,7 %: MPO + DA 4,3 % (Cuadro 4).

Con respecto al tamaño del tumor, en el grupo en RTUF 16 pacientes T1 (<2 cm) el 69,6 %; 5 pacientes T2 (>2 cm a 5 cm) 21,7 % y 2 pacientes Tis (CDIS) 8,7 %. En el grupo de RTHF T1 representó 87,0 %; T2 13,0 % (Cuadro 5).

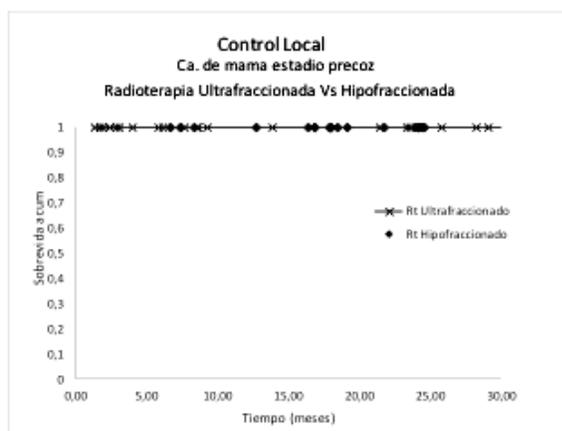
El control locorregional y SG es del 100 %, con un tiempo máximo de seguimiento de 33 meses en RTUF y 36 meses para RTHF; debemos de continuar con el seguimiento en estas pacientes (Figura 4).

**Cuadro 4.** Tratamiento quirúrgico

Cirugía Previa	RTUF		RTHF	
	N	%	N	%
MPO + GC	19	82,6	22	95,7
MPO + VA	4	17,4	1	4,3
Total	23	100,0	23	100,0

**Cuadro 5.** Estadio T patológico

Estadio T Patológico	RTUF		RTHF	
	N	%	N	%
Tis	2	8,7	0	0,0
T1 ≤20 mm	16	69,6	20	87,0
T2 >20 mm, pero ≤50 mm	5	21,7	3	13,0
Total	23	100,0	23	100,0

**Figura 4.** Control local.

## DISCUSIÓN

Sharon X y col. <sup>(16)</sup> desarrollaron un modelo lineal cuadrático donde evaluaron la relación  $\alpha/\beta$  de los tejidos, lo que permite predecir

las diferentes respuestas durante el curso del tratamiento con radiación; el tejido mamario tiene una relación  $\alpha/\beta$  bajo, lo que hace que sea más sensible al tamaño de la fracción. Esto favorece el uso de esquemas de HF, ya que, con un incremento leve de la fracción diaria y disminución de la dosis total de radiación, nos permite disminuir el tiempo total del tratamiento con una equivalencia radiobiológica igual a los fraccionamientos estándar con respecto al CL y la morbilidad tardía a la radiación. Los parámetros radiobiológicos promedio de la población para el cáncer de mama tiene un nivel de confianza del 95,0 %. Tradicionalmente se ha utilizado una dosis diaria 180 cGy a 200 cGy en 25 días durante 5 a 7 semanas en el tratamiento radiante en el CM estadio precoz; en el esquema HF se utiliza una dosis diaria mayor de 250 cGy, acortando el tiempo total de tratamiento a 15 días, con igual tasa de SLE, control local y toxicidad, haciendo a estos esquemas cortos más atractivos para los tratamientos radiantes en CM precoz. En el UF la fracción diaria se aumenta a una dosis mayor de 520 cGy, para un total de 2 600 cGy, permitiendo disminuir el tiempo de tratamiento radiante a 5 días, con iguales resultados oncológicos que los esquemas tradicionales e hipofraccionados.

*START TRIAL A* <sup>(5)</sup> evaluó 2 236 pacientes con cáncer de mama precoz (pT1-3p/N0-1/M0) en 17 centros del Reino Unido, asignadas al azar después de la cirugía primaria para recibir 5 000 cGy en 25 fracciones de 200 cGy/día vs. 4 160 cGy o 3 900 cGy en 13 fracciones de 320 cGy/día o 300 cGy/día durante 5 semanas. Se asignaron 749 pacientes al grupo de 5 000 cGy, 750 al grupo de 4 160 cGy y 737 al grupo de 3 900 cGy; después de una mediana de seguimiento de 5,1 años, con un seguimiento máximo de 8 años, las recaídas a distancia, la SLE y la SG fueron similares en los distintos esquemas de fraccionamiento.

*START TRIAL B* <sup>(6)</sup> seleccionó 2 215 pacientes con cáncer de mama precoz (pT1-T3 pN0-pN1

M0) en 23 centros del Reino Unido asignados a 2 esquemas, donde se administró 5 000 cGy en 25 fracciones de 200 cGy/día durante 5 semanas o 4 000 cGy en 15 fracciones de 267 cGy/día durante 3 semanas. El objetivo principal de este estudio fue medir la recaída locorregional, efectos tisulares normales tardíos y la calidad de vida. Se asignaron 1 105 pacientes al grupo de 5 000 cGy y 1 110 al grupo de 4 000 cGy; después de una mediana de seguimiento de 6,0 años, la tasa de recidiva local-regional a los 5 años fue del 2,2 % en los 2 grupos, no presentando diferencias significativas; los cambios en la mama fueron menores, comparándolos con el fraccionamiento convencional. Ambos grupos tienen resultados similares en el control locorregional y en los efectos cosméticos.

Estudios aleatorizados <sup>(5-8)</sup> han demostrado que estos esquemas HF son seguros y efectivos en el control locorregional, SG y toxicidad al compararlo con el estándar. Se han desarrollado distintos esquemas de HF, los esquemas de 15 aplicaciones no han sido inferiores al compararlos con esquemas convencionales, considerándose en la actualidad esquemas estándar para radioterapia adyuvante local en CM estadio precoz.

Owen JR y col. <sup>(17)</sup> evaluaron 1 410 pacientes asignadas al azar, en 3 grupos: 5 000 cGy administrados en 25 fracciones de 200 cGy, 3 900 cGy en 13 fracciones de 300 cGy/ día 4. 290 cGy en 13 fracciones 330 cGy/día, todas las dosis cumplidas durante 5 semanas; después de un seguimiento de 9,7 años, el riesgo de recaída ipsilateral a los 10 años fue del 12,1 %, 14,8 % y 9,6 % respectivamente.

Murray B y col. <sup>(10)</sup>, realizaron un estudio fase III donde compararon el HF vs. RTUF (*Fast – Forward*) evaluando la eficacia, los efectos de la radiación y sus efectos sobre el tejido normal. Incluyeron un total de 4 096 pacientes con CM precoz designadas a 3 esquemas de radioterapia: 1 361 pacientes recibieron 4 000 cGy a 260 cGy/den 15 días, 1 367 pacientes 2 700

cGy a 540 cGy/d en 5 días y 1 368 pacientes 2 600 cGy a 520 cGy/día en 5 días. Estos 3 grupos tuvo una mediana de seguimiento de 71,5 meses, el control local para el grupo de 4 000 cGy es de 97,7 %; para el grupo de 2 700 cGy 98,0 %; para el esquema de 2 600 cGy 98,5 %, la SG en el primer grupo 93,2 %; el segundo grupo 92,3 % y el tercer grupo 93,4 %; en relación con las complicaciones a nivel de piel el esquema de 2 700 cGy presentó mayor complicación, por esto se prefiere el esquema de 2 600 cGy a 520 cGy diarios. Los resultados de *FAST-Forward* demuestran que la RTUF tiene dosis radiobiológicas efectivas y equivalentes tanto a esquemas convencionales como a esquemas HF, respaldando el uso de 2 600 cGy en 5 fracciones para las pacientes con CM precoz, proponiéndolo como un nuevo estándar de radioterapia adyuvante. La administración de radioterapia en 5 días no es inferior al HF en cuanto al control local del tumor, supervivencia y toxicidad sobre los tejidos sanos; siendo un fraccionamiento muy atractivo para el tratamiento local. El UF nos permite tratar las pacientes en un período de tiempo muy corto, lo cual es ideal para pacientes con comorbilidades médicas, para pacientes de domicilio lejano; igualmente, nos permite una mejor integración con otros tratamientos oncológicos y disminuir las visitas a los centros hospitalarios.

Machiels M y col. <sup>(18)</sup> durante la pandemia del SARS CoV2 (COVID19) emplearon el esquema de 2 600 cGy en cinco fracciones, basado en el ensayo *FAST Forward* <sup>(10)</sup> para el tratamiento de sus pacientes con CM precoz. Este esquema les evitó las demoras y posiblemente la incapacidad de proporcionar radioterapia a sus pacientes, permitiendo no retrasar el tratamiento oncológico durante la pandemia, disminuyendo la sobrexposición al COVID19 y evitando la saturación de los centros hospitalarios. La pandemia anticipó la adopción del UF en esta población, proporcionando reducción de los

riesgos de infección para los pacientes y el personal. En 102 pacientes, con un seguimiento de 32 días, la dermatitis grado I fue 74,0 %; grado II 7,0 %; no observaron dermatitis grado III.

Ferini G y col. <sup>(19)</sup> realizaron un estudio que tiene como objetivo investigar el cumplimiento, la toxicidad tisular normal clínica, dosimétrica, y los resultados cosméticos entre los regímenes moderado y ultrafraccionado para pacientes con CM estadios precoz durante la pandemia COVID-19. Este estudio prospectivo aleatorizado incluyó 60 pacientes con CM de precoz tras cirugía preservadora, 27 pacientes se les recomendó RTC3D ultrafraccionada a toda la mama de 2 600 cGy en 5 fracciones durante 1 semana y 33 pacientes con RTC3D moderada esquema de HF 4 256 cGy en 15-16 fracciones, entre el período de marzo de 2020 y julio de 2020, durante la pandemia de COVID 19. La toxicidad aguda en piel fue 63,3 % de la cohorte, siendo dermatitis grado I el más prevalente en el 53,3 % de los casos; grado II 10,0 %; no se presentó dermatitis grado III en el grupo de ultrafraccionamiento.

En nuestra experiencia preliminar en la implementación del esquema de RTUF en CM estadio precoz hemos visto que es un tratamiento posible, que amerita de radioterapia de alta precisión guiada por imágenes, con verificación diaria del posicionamiento. Hemos utilizado planificación con IMRT en aquellas pacientes que ameritaron una mejor conformación del haz de radiación. Hasta el momento de la evaluación tenemos un control local y SG del 100,0 %, aun cuando es necesario un mayor seguimiento de las pacientes. El 73,9 % de las pacientes con RTUF no presentan complicaciones agudas con excelentes resultados cosméticos y 26,1 % presentaron radiodermatitis grado I, tipo eritema, que mejora con el uso de humectantes. El 82,6 % de las pacientes del grupo RTHF tienen mayor reacción aguda en piel, lo que es estadísticamente significativa al comparar con RTUF ( $P < 0,05$ ). En

este período no se han presentado complicaciones crónicas. Hasta el momento nuestros resultados son similares y comparables a los obtenidos en la literatura internacional.

La RTUF en el CM estadio precoz es un tratamiento eficaz y seguro en cuanto control locoregional, toxicidad y SG, equivalente radiobiológicamente a los esquemas convencionales e HF, que nos permite tratar a las pacientes en 5 días. Es necesario el uso de radioterapia de alta tecnología guiada por imágenes para una mayor exactitud y reproducibilidad del tratamiento, permitiendo mayor conformación de la dosis y minimizando la irradiación a los órganos a riesgo adyacentes. La RTUF en CM estadio precoz nos permite tratar a las pacientes en 5 días en una forma segura y efectiva, beneficiando mayormente a los pacientes con comorbilidades médicas asociadas y domicilios lejanos. Igualmente, nos permite mejor integración con otros tratamientos oncológicos y descongestiona los servicios de radioterapia.

## REFERENCIAS

1. Who.int. 2021. Cáncer de mama. Disponible en: URL: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer#:~:text=La%20supervivencia%20al%20c%C3%A1ncer%20de,corresponde%20a%20%C3%81frica%20y%20Polinesia.>
2. Vicini F, Broughman J, Halima A, Mayo Z, Obi E, Al-Hilli Z. Delivery of adjuvant radiation in 5 days or less after lumpectomy for breast cancer: A systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2022;112(5):1090-1104.
3. Cuzick J, Stewart H, Peto R, Baum M, Fisher B, Host H, et al. Overview of randomized trials of postoperative adjuvant radiotherapy in breast cancer. *Cancer Treat Rep.* 1987;71(1):15-29.
4. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, Godwin J, 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):2087-2106.
5. START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee P, et al. The UK standardization of breast radiotherapy (START) trial A of radiotherapy hypo-fractionation for treatment of early breast cancer: A randomized trial. *Lancet Oncol*. 2008;9(4):331-341.
  6. START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bentzen SM, et al. The UK standardization of breast radiotherapy (START) trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: A randomized trial. *Lancet Oncol*. 2008;371(9618):1098-1107.
  7. Al-Rashdan A, Deban M, Quan M, Cao J. Locoregional management of breast cancer: A chronological review. *Curr Oncol*. 2022;29(7):4647-4664.
  8. Hiraoka M, Mitsumori H, Okajima K, Okuno Y, Matsui K, Nakata M, et al. Clinical results of breast-conservation therapy using a CT simulator. *Gan To Kagaku Ryoho*. 1995;22(3):237-243.
  9. Offersen B, Alsner J, Nielsen H, Jakobsen E, Nielsen M, Krause M et al. Hypofractionated versus standard fractionated radiotherapy in patients with early breast cancer or ductal carcinoma in situ in a randomized phase III trial: The DBCG HYPO trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(31):3615-3625.
  10. Murray Brunt A, Haviland J, Wheatley D, Sydenham M, Alhasso A, Bloomfield D, et al, 2020. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10237):1613-1626.
  11. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2010;362(6):513-520.
  12. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, et al. The U.K. Standardization of breast radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypo-fractionation for treatment of early breast cancer: 10 year follow-up results of two randomized controlled trials. *Lancet Oncol*. 2013;14(11):1086-1094.
  13. López S, Ott S, Aguirre L, Urdaneta N, Vera A, Ruan L, et al. Radioterapia hipofraccionada en tratamiento preservador del cáncer de mama estadio precoz experiencia de 6 años. *Rev Venez Oncol*. 2012;29(1):22-31.
  14. Sgouros G, Bolch W, Chiti A, Dewaraja Y, Emfietzoglou D, Hobbs R, et al. The International Commission on Radiation and Measurements Report 96, Dosimetry-guided Radiopharmaceutical Therapy. *Journal of the ICRU*. 2021;21(1):1-212.
  15. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;30(31):1341-1346.
  16. Sharon X, White J, Allen Li X. Is  $\alpha/\beta$  for breast cancer really low? *Radiother Oncol*. 2011;100(2): 282-288.
  17. Owen JR, Ashton A, Bliss JM, Homewood J, Harper C, Hanson J, et al. Effect of radiotherapy fraction size on tumor control in patients with early-stage breast cancer after local tumor excision: Long-term results of a randomized trial. *Lancet Oncol*. 2006;7(6):467-471.
  18. Machiels M, Weytjens R. Accelerated adaptation of Ultrahypofractionated Radiation Therapy for Breast Cancer at the time of the COVID-19 pandemic *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2021;33(3):e166-e171.
  19. Ferini G. Comment on Ivanov et al. ultra-hypofractionated vs. Moderate Fractionated Whole Breast three Dimensional Conformal Radiotherapy during the COVID-19 pandemic. *Medicina*. 2022;58(9):1306. <https://doi.org/10.3390/medicina58091306>