



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

**BENEFICIOS DE LA RADIOTERAPIA HIPOFRACCIONADA
EN CÁNCER DE MAMA EN EL HOSPITAL EDGARDO
REBAGLIATI MARTINS 2010-2017**

PRESENTADA POR
GUSTAVO ANIBAL PADILLA SOLDEVILLA

ASESOR
DR. GABRIEL NIEZEN MATOS

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN
RADIOTERAPIA**

**LIMA – PERÚ
2019**



**Reconocimiento
CC BY**

El autor permite a otros distribuir, mezclar, ajustar y construir a partir de esta obra, incluso con fines comerciales, siempre que sea reconocida la autoría de la creación original.

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**BENEFICIOS DE LA RADIOTERAPIA
HIPOFRACCIONADA EN CÁNCER DE MAMA EN EL
HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS 2010-2017**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

**PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALISTA EN
RADIOTERAPIA**

**PRESENTADO POR
GUSTAVO ANIBAL PADILLA SOLDEVILLA**

**ASESOR
DR. GABRIEL NIEZEN MATOS**

LIMA, PERÚ

2019

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.1 Descripción	1
1.2 Formulación del problema	3
1.3 Objetivos	3
1.4 Justificación	4
1.5 Viabilidad y factibilidad	5
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	6
2.1 Antecedentes	6
2.2 Bases teóricas	12
2.3 Definición de términos básicos	31
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	33
3.1 Formulación de la hipótesis	33
3.2 Variables y su operacionalización	33
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	34
4.1 Tipos y diseños	34
4.2 Diseño muestral	34
4.3 Técnica y procedimientos de recolección de datos	35
4.4 Procesamiento y análisis de datos	36
4.5 Aspectos éticos	37
CRONOGRAMA	38
PRESUPUESTO	39
FUENTES DE INFORMACIÓN	40
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumentos de recolección de datos	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la situación problemática

La Organización Mundial de Salud, estima que en el 2004 murieron 519 000 mujeres por cáncer de mama, y la mayoría (69%) de las defunciones se registraron en países en desarrollo, por esta razón se dice que el cáncer de mama es el más frecuente en las mujeres de países desarrollados como en países en vías de desarrollo. La incidencia esta en aumentando debido a la mayor esperanza de vida y al mejor diagnostico precoz y/o tratamiento (1).

En América Latina, el cáncer de mama representa la segunda causa de muerte; se reporta del cinco al nueve por ciento de las muertes en mujeres de 20 a 59 años de edad se deben a esta causa. En 2012, más de 408,200 mujeres fueron diagnosticadas con cáncer de mama en América y se calcula que 92,000 fallecieron a causa de la enfermedad. Adicional a esto, se estima que el número de mujeres a las que se les diagnosticará este tipo de cáncer en el continente americano ascenderá en un 46% para el 2030(2).

En el Perú se sabe que cada año se diagnostican 45 mil mujeres con cáncer de mama, que ha sabido mantenerse en el primer lugar de cáncer más común entre la población femenina de nuestro país. Por eso es importante entender los tres pilares de tratamiento del cáncer de mama, que son la cirugía, quimioterapia y radioterapia que juegan un papel importante en la tasa de curación, control y sobrevivida de las pacientes que padecen de esta neoplasia. Cabe resaltar que el tratamiento el cáncer de mama va variando dependiendo del estadio de la neoplasia. Al ser uno de los cánceres que presenta mayor tasa de control, tiene una gran sobrevivida, por lo que la población que la padece aumenta cada año (2).

Como se mencionó dentro de las alternativas de tratamiento la radioterapia es pieza fundamental, y ha ido evolucionando con el tiempo, hasta hace poco la técnica convencional ha cedido espacio a técnicas mucho más modernas que tienen el mismo efecto beneficioso de control local y supervivencia que la convencional; con menor toxicidad, tiempo y complicaciones. Una de esas técnicas es la radioterapia hipofraccionada, que nos permite disminuir el tiempo de tratamiento de cinco semanas (radioterapia convencional), a solo tres semanas, con aumento de dosis por sesión de tratamiento.

El Hospital Edgardo Rebagliati Martins, de nivel IV, representa el nosocomio de referencia de todos los pacientes con seguro social a nivel nacional, por lo que cada vez se ve más colapsado de pacientes, considerando que el principal problema del sistema se encuentra en la atención y el otorgamiento de citas. Los pacientes oncológicos no son ajenos a dicha problemática, siendo las pacientes con cáncer de mama las más afectadas por el deficiente sistema, dando como resultados tiempo de espera largo para inicio de tratamiento, que se ve reflejado en bajas tasas de control local y/o aumento de recurrencias en este tipo de neoplasia.

Como alternativa para mejorar la problemática de nuestras pacientes es que se da importancia de estas alternativas nuevas de tratamiento. La radioterapia hipofraccionada en nuestra institución se viene usando, con conceptos que a priori nos beneficiarían en el tiempo de espera de los pacientes, pero no tenemos datos reales si esta alternativa de tratamiento tiene las mismas tasas de éxito que la radioterapia convencional; es por eso que este estudio busco esclarecer el panorama de este tipo de tratamiento, en los aspectos de la sobrevida, las tasas de recurrencias, la toxicidad y sobrevida libre de enfermedad comparándola con el tratamiento convencional.

1.2 Formulación del problema

¿Cuál son los beneficios de la radioterapia hipofraccionada en los pacientes con cáncer de mama atendidas en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins entre el 2010-2017?

1.3 Objetivos

Objetivo general

Describir los beneficios de la Radioterapia hipofraccionada en los pacientes con cáncer de mama atendidas en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins entre el 2010-2017.

Objetivos específicos

Determinar la supervivencia global de los pacientes con cáncer de mama que han sido tratadas con Radioterapia hipofraccionada en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins entre el 2010 a la actualidad.

Establecer la Tasa de Recaída de los pacientes con cáncer de mama que han sido tratadas con Radioterapia hipofraccionada en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins entre el 2010 a la actualidad.

Precisar la Sobrevida libre de enfermedad de las pacientes con cáncer de mama que han sido tratadas con Radioterapia hipofraccionada en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins entre el 2010 a la actualidad.

Señalar el grado de toxicidad de las pacientes con cáncer de mama que han sido tratadas con Radioterapia hipofraccionada en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins entre el 2010-2017.

1.4 Justificación

Nuestro sistema de Salud se encuentra cada vez más colapsado por la gran demanda de pacientes y la poca oferta de salud. Nuestros pacientes con cáncer de mama sufren una travesía negativa desde el diagnóstico hasta la conclusión del tratamiento; caracterizado por la falta de tratamiento oportuno y falta de equipos médicos. Esto se traduce en mayor espera de tratamiento que aumenta los índices de recaídas y mortalidad de nuestros pacientes.

Es por esto, que se buscan nuevas alternativas de tratamiento que nos ayuden a disminuir el tiempo de espera para así brindar un tratamiento acorde con los estándares internacionales. La Radioterapia hipofraccionada es una de esas alternativas que se viene usando cada vez más en nuestra institución pero aun sin datos fidedignos de sus beneficios en comparación al tratamiento convencional. Sería importante para nuestra institución conocer los beneficios de este tratamiento y averiguar si el tratamiento que estamos brindando es tan igual que el tratamiento convencional; comparando las tasas de supervivencia, recaídas y toxicidades; para así poder corregir y/o mejorar.

Los resultados que nos arroje esta investigación pueden servir para poder cambiar conceptos y paradigmas del tratamiento que estamos programando a nuestros pacientes y en un futuro cambiar nuestros esquemas para así beneficiar al paciente como a la institución; igualmente posicionar a nuestro hospital a la vanguardia de otras instituciones latinoamericanas.

1.4.2 Viabilidad

Este estudio es viable porque los procedimientos metodológicos se basan en la recolección de datos, principalmente revisión de historias clínicas y fichas de tratamiento de todas las pacientes con cáncer de mama que recibieron radioterapia hipofraccionada durante los años 2010 al 2017; donde se encontraran los datos necesarios para la realización de la presente tesis; además se cuenta con los recursos económicos y tiempo necesario para la realización de este estudio. Así mismo se obtendrá con anticipación el permiso de la institución pertinente, Hospital Edgardo Rebagliati Martins.

El presente estudio es factible porque la fuente de información, los recursos humanos financieros y materiales, los permisos y autorizaciones necesarias son posibles y por lo tanto permiten que la presente investigación sea posible de realizarse de manera coordinada y correcta; aun teniendo en cuenta los temas burocráticos institucionales, llámese el permiso para la obtención de las historias clínicas y fichas de tratamiento de radioterapia, para enfrentar esta limitación se enviará una carta explicando la tesis, y pidiendo el permiso al Comité de Ética necesario para usar las historias clínicas referidas.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

El primer registro de investigación de la radioterapia hipofraccionada se da en 1990, Baillet F et al., realiza un estudio aleatorizado de radioterapia hipofraccionada versus radioterapia para pacientes con cáncer de mama del Hospital Necker, París, Francia. Se comparó la administración de 45 Gy en 25 fracciones durante 33 días vs un régimen de 23 Gy en 4 fracciones durante 17 días. El estudio inicio en 1982 hasta 1989, un total de 230 pacientes. El estudio concluyo en una tasa de recurrencia locorregional de 7% para el grupo que recibió el esquema hipofraccionado y una tasa de 5% para el grupo que recibió el esquema clásico. Estos resultados no mostraron diferencias significativas en la efectividad y la tasa de complicaciones al comparar estos 2 esquemas de tratamiento (3).

Desde el año 1999 al 2002, se desarrolló una investigación, en Reino Unido, las cuales se dividieron en 2: START A y el START B; el STAR A, incluyo a 2236 pacientes con cáncer de mama $T_{1-3} N_{0-1} M_0$, que necesitaron radioterapia adyuvante poscirugía de conservación (4,5). En este estudio se comparó 2 esquemas de hipofraccionamiento con la finalidad de determinar cuál es el esquema equivalente al convencional; se comparó el de 39 Gy en 13 fracciones vs el de 41.66 Gy en 13 fracciones vs el convencional (50 Gy en 25 fracciones). En una actualización del 2016, con un seguimiento de 10 años; el START A concluye que la tasa de recaída de enfermedad no había diferencia significativa en el grupo que recibió 41.6 Gy vs el grupo de 39 Gy vs el grupo que recibió 50 Gy; pero si se encontró que la induración mamaria moderada, la telangiectasia y el edema mamario fueron menos comunes en el grupo que recibió 39 Gy que en el grupo que recibió 41.6 Gy y el grupo que recibió 50 Gy (6).

En el START B, se incluyó 2215 pacientes, que se asignaron en 2 grupos, uno de ellos el de 40 Gy en 15 fracciones y el otro grupo era la del esquema convencional (50Gy en 25 fracciones), en la actualización del 2016; se concluye que no hay diferencia significativa en la tasa de recaída local en el grupo que recibe 40Gy vs el grupo que recibe 50 Gy. Así mismo describe que el edema mamario y la telangiectasia son menos comunes en el grupo que recibió 40 Gy (5).

En el 2004 AL 2007, se desarrolla una investigación, también en Reino Unido, el estudio FAST, en donde 729 pacientes con cáncer de mama temprano con resección tumoral completa fueron asignados aleatoriamente a 3 esquemas de tratamiento, el convencional (50 Gy en 25 fracciones) vs 28.5 Gy o 30 Gy en 5 fracciones de 5.7 o 6 Gy una vez a la semana, respectivamente. Se encontró que con una mediada de seguimiento de 3 años, los pacientes que recibieron 28.5 Gy en 5 fracciones no tenían diferencias significativas en la tasa de recurrencia y de toxicidad al grupo que recibió 50 Gy en 25 fracciones, pero era significativamente menor al grupo que recibió 30 Gy en 5 fracciones en términos de efectos tóxicos a la mama (7).

Un estudio canadiense publicado en el 2010, estudió si un esquema hipofraccionada de 3 semanas es tan eficaz como el tratamiento convencional de 5 semanas, en pacientes con cáncer de mama invasivo que se han sometido a cirugía de conservación, estas pacientes fueron asignadas aleatoriamente a estos 2 grupos de 50 Gy en 25 fracciones en un periodo de 35 días o en una dosis de 42.5 Gy en 16 fracciones durante un periodo de 22 días. Los resultados informan que un riesgo recurrencia a los 10 años fue de 6.7% para el grupo de tratamiento convencional y de 6.2% para el grupo de tratamiento hipofraccionado. Con respecto al resultado estético, el 71.3% de los pacientes en el grupo de tratamiento convencional y el 69.8% de los pacientes en el brazo de tratamiento hipofraccionado tuvieron un resultado cosmético bueno o excelente sin una diferencia estadísticamente significativa (8).

Williamson et al. en el 2010 publica un estudio sobre el fraccionamiento ideal de pacientes con carcinoma ductal in situ con cirugía de conservación para mejorar el control local; ingresaron al estudio 266 pacientes tratadas desde 1999 al 2004, 104 pacientes con tratamiento convencional (50 Gy en 25 fracciones) y 162 pacientes con tratamiento hipofraccionado (42.4 Gy en 16 fracciones). Se hizo una mediana de seguimiento de 4 años, con un riesgo de recurrencia de 7% para el hipofraccionado vs el 6% para el convencional. Se concluye en el estudio que el tratamiento hipofraccionado tiene un control local comparable con el esquema convencional, pero que hipofraccionamiento sería más beneficioso en pacientes con carcinoma ductal in situ con cirugía de conservación (9).

Van Parijs H et al. en el 2012 publica un ensayo aleatorio no ciego que compara la radioterapia convencional versus la radioterapia hipofraccionada para el tratamiento posoperatorio del cáncer de mama. El propósito de la prueba es comparar si la radioterapia hipofraccionada puede reducir la toxicidad pulmonar y cardíaca. Por lo que se 70 pacientes con cáncer de mama estadio T₁₋₃N₀M₀ o T₁₋₂N₁M₀ que habían sido sometidas a cirugía de conservación o mastectomía fueron aleatorizadas en 2 grupos uno que recibió radioterapia convencional (50Gy en 5 semanas más un refuerzo de 16Gy en 2 semanas) vs otro grupo que recibió tomoterapia hipofraccionada (51Gy en 3 semanas). Este estudio concluye que la radioterapia de curso corto no presento mayor tasa de toxicidad pulmonar y cardíaca en comparación al esquema convencional (10).

Zhou Z et al. en el 2015 presenta un metanálisis, donde incluyo 23 estudios con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad del tamaño de la fracción de la radiación, este investigador demostró que la radioterapia hipofraccionada se asocia a menor toxicidad cutánea en comparación a la radioterapia convencional, ya se 2.5 a 3 Gy por fracción o 5 a 6.5 Gy por fracción. Así mismo concluye que no hay diferencia significativa con la recurrencia locorregional, metástasis a distancia, supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad entre la radioterapia hipofraccionado y la radioterapia convencional (11).

Jagsi R et al. en el 2015 presenta un estudio prospectivo sobre los efectos tóxicos agudos en los pacientes que han recibido radioterapia hipofraccionada y radioterapia convencional; analizaron 2309 registros de historia clínica, 578 pacientes recibieron radioterapia hipofraccionada y el resto recibió radioterapia convencional; en los registros de historia clínica se investigó la evaluación médica integral a la semana de iniciado radioterapia y al menos una evaluación de la toxicidad durante el tratamiento. El estudio concluye que la radioterapia hipofraccionado tiene menores tasas de dolor agudo, fatiga y grado de toxicidad en comparación con el tratamiento convencional (12).

Babhana et al. de la universidad de Pittsburgh, en el 2015 presenta un estudio de 5112 pacientes con cáncer de mama invasivo que se sometieron a cirugía de conservación que posteriormente fueron tratadas con radioterapia hipofraccionada desde el 2009 al 2014, encontrando un aumento del uso de radioterapia hipofraccionada en el 2013, con un aumento de 8.3% a 21.8%, este aumento basado en las guías de tratamiento que dictaminaron el uso de radioterapia hipofraccionada para pacientes de 50 años; el aumento de radioterapia hipofraccionada se vio mejor usada en hospitales académicos que en hospitales convencionales. Este estudio demuestra el efecto transformador de una guía clínica en los patrones de atención para la radioterapia en cáncer de mama, ya que la guía clínica aumenta la tasa de adopción de esta estrategia de tratamiento (Radioterapia hipofraccionada) (13).

Brunt AM et al. en el 2015 publica 2 subestudios que se desprenden del FAST, este investigador quiso comparar las toxicidades cutáneas agudas del régimen de radioterapia hipofraccionado de 1 semana (27Gy/5 fracciones/1 semana) versus el régimen estándar de 3 semanas (40Gy/15 fracciones/3 semanas) que se utiliza en Reino Unido en pacientes con cáncer de mama en estadio temprano que han sido sometidas a cirugía de conservación. Las reacciones cutáneas se evaluaron y clasificaron usando los criterios RTOG (primer subestudio) y los criterios de CTCAE (segundo subestudio) semanalmente durante y después de finalizado el

tratamiento. El estudio concluye que las reacciones cutáneas usando los 2 tipos de criterios fueron bajas en los pacientes que recibieron radioterapia hipofraccionada de 1 semana en comparación a los pacientes que recibieron hipofraccionamiento de 3 semanas (14).

Stuti et al. en el 2016 compara tratamientos de radioterapia en curso cortos de hipofraccionamiento de 3 semanas con el tratamiento estándar de 5 semanas, para tal motivo se incluyeron 83 pacientes con carcinoma de mama menores al estadio IIIA con factores de riesgo, ganglios positivos, jóvenes y con receptores negativos: Se le hizo un seguimiento de más de 3 años; es esquema de hipofraccionamiento fue de 36,63 Gy a toda la mama en 11 fracciones, seguido de boost a lecho quirúrgico de 4 fracciones adicionales de 3,33 Gy. Se obtuvieron resultados de sobrevida libre de recurrencia a los 3 años de 95,9 % y resultados cosméticos excelente en 94 % de las pacientes evaluables (15).

Vassilis K et al. presento en el 2017 una investigación preliminar donde investigo la recidiva local y la toxicidad aguda y tardía de un esquema de radioterapia hipofraccionada (42,75Gy/15 fracciones/5 semanas/ 3 fracciones por semana). Por lo cual en 2007 recluto 80 pacientes con cáncer de mama estadio temprano, con un seguimiento de 3 años, observo 23.8% y 6.3% de toxicidad aguda leve y moderada respectivamente. Así mismo observo toxicidad tardía leve en un 2.5% de pacientes al año de haber finalizado tratamiento. Estos resultados preliminares con respecto a las reacciones cutáneas y el control local son consistentes con los datos publicados, que respaldan el uso de esquemas de fraccionamiento cada vez más cortos en pacientes con cáncer de mama temprano después de la cirugía conservadora de la mama (16).

López V et al. de la unidad de radioterapia oncológica Gurve Instituto Médico la Floresta, Venezuela; presentó en el 2017 los resultados actualizados de su experiencia de 6 años en el uso de radioterapia hipofraccionada, para lo cual realizo una revisión retrospectiva de 499 pacientes con cáncer de mama tratadas

con cirugía de conservación y radioterapia hipofraccionada del 2009 al 2015. La dosis usada de radioterapia fue de 42,56 Gy en 16 fracciones, seguida de 3 dosis adicionales dirigidas al lecho tumoral completando 50,54 Gy. Esta investigación encontró una sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad a los 5 años de 95.6% y 94% respectivamente. Así mismo se reporta una tasa de control local de 99.6% de las pacientes. Este estudio concluye que la radioterapia hipofraccionada en pacientes con cáncer de mama precoz con cirugía de conservación, es un tratamiento efectivo y con resultados comparables al fraccionamiento convencional (17).

Los beneficios de la radioterapia hipofraccionada ha sido estudiada por varios autores a nivel de Europa y de Estados Unidos, países que cuentan con diferente población, realidad socioeconómica y cultural que la nuestra, por lo cual no existen datos a nivel nacional sobre el uso de esta alternativa de tratamiento; es por eso, que me motivo a realizar la presente investigación para pretender promover mayor nivel de información sobre las tasas de recaídas, de sobrevida libre de enfermedad y del grado de toxicidad en las pacientes que reciben RT hipofraccionada en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins; ya que de esa manera se podrá continuar y/o corregir ciertos aspectos del tratamiento, en beneficio de nuestros pacientes, de nuestra institución y del país.

Finalmente, se busca consolidar futuros estudios sobre dicho tratamiento, las cuales puedan extenderse a todas aquellas instituciones que cuenten con el servicio de Radioterapia a nivel nacional para así poder mejorar la calidad y eficacia de la atención.

2.2 Bases teóricas

Definición

Es un problema importante de salud pública para las mujeres en todo el mundo. A nivel mundial, el cáncer de mama es el cáncer más frecuentemente diagnosticado y la principal causa de muerte por cáncer entre las mujeres, lo que representa el 23% del total de casos de cáncer y el 14% de las muertes por cáncer, aunque hay una variación de cinco veces en la incidencia entre las áreas de alta incidencia tales como Europa Occidental y las áreas de baja incidencia como África (18). La adopción de la mamografía como examen de screening, y el uso de terapia adyuvante (quimioterapia y radioterapia), están contribuyendo a tasas de mortalidad más bajas (19). En este marco teórico se examinarán las características más destacadas del cáncer de mama, haciendo hincapié en el papel que cumple la radioterapia y más aún la técnica de hipofraccionamiento.

Factores de riesgo para el cáncer de mama

Hay múltiples factores que se asocian con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama pero la mayoría de estos factores transmiten un pequeño a moderado aumento en el riesgo para cada mujer. Se ha estimado que aproximadamente el 50% de las mujeres que desarrollan cáncer de mama no tienen factores de riesgo identificables más allá de la edad y el sexo femenino (20).

Factores familiares

Los antecedentes familiares de cáncer de mama durante mucho tiempo han sido reconocidos como un factor de riesgo para la enfermedad, pero solo el 5% y el 10% de las mujeres que desarrollan cáncer de mama tienen una verdadera predisposición hereditaria (20).

Predisposición hereditaria al cáncer de mama

Las mutaciones en la susceptibilidad al cáncer de mama de los genes BRCA1 y BRCA2 están asociados con un aumento significativo en el riesgo de carcinoma de mama y de ovario, representan el 5% a 10% de todos los cánceres de mama. Estas mutaciones se heredan de forma autosómica dominante. Como resultado, el riesgo estimado de desarrollo del cáncer de mama en portadores de mutaciones varía de 26% a 85%, y el riesgo de cáncer de ovario del 16% al 63%, en los portadores de BRCA1 y BRCA2(21).

Factores hormonales

El desarrollo de cáncer de mama en muchas mujeres parece estar relacionado con las hormonas reproductivas femeninas, en particular los estrógenos endógenos. La edad temprana de la menarquía, la nuliparidad o la edad tardía al primer embarazo y la edad tardía de la menopausia, aumentan el riesgo de desarrollar cáncer de mama. En las mujeres posmenopáusicas; la obesidad y la terapia de reemplazo hormonal posmenopáusica, se relacionan con niveles altos de estrógeno en plasma, esta hormona se asocia a un mayor riesgo de cáncer de mama. La mayoría de los factores de riesgo hormonales tienen un riesgo relativo de < 2 para el desarrollo de cáncer de mama (22).

Factores dietéticos y estilos de vida

Los estudios observacionales sugieren que las dietas altas de grasa se asociaron con mayores tasas de cáncer de mama que las dietas bajas en grasa. Sin embargo, un metanálisis de ocho estudios epidemiológicos prospectivos no identificó una asociación entre la ingesta de grasa y el riesgo de cáncer de mama en mujeres adultas en los países desarrollados (23).

Enfermedad benigna de Mama

Las lesiones benignas de mama se clasifican como no proliferativas o proliferativas. La enfermedad no proliferativa está asociada con un mayor riesgo de cáncer de mama, mientras que la enfermedad proliferativa sin atipia resulta en un pequeño aumento en el riesgo. La enfermedad proliferativa con hiperplasia

atípica se asocia con un mayor riesgo de desarrollo de cáncer (24).

Factores ambientales

La exposición a la radiación ionizante aumenta el riesgo de cáncer de mama, y el aumento es particularmente marcado por la exposición a una edad temprana. Este patrón se ha observado en los sobrevivientes de las bombas atómicas, aquellos sometidos a varios exámenes de rayos X de diagnóstico, y en las mujeres que reciben la irradiación terapéutica.

Diagnóstico

La presencia o ausencia de carcinoma en una sospecha clínica o mamográfica detecto que las anomalías solo se pueden determinar de forma fiable por biopsia de tejido. Una resonancia magnética anormal no indica de forma fiable la presencia de cáncer y una MRI no preocupante no excluye de forma fiable el carcinoma (25). Las técnicas de biopsia disponibles incluyen aspiración con aguja fina, biopsia con aguja gruesa y la biopsia por escisión. Las técnicas de biopsia de aguja se prefieren porque son más rentables que la escisión quirúrgica y porque la mayoría de las lesiones de mama son benignas, evitan una cicatriz quirúrgica y el potencial de deformidad estética.

Estadificación

El sistema de estadificación para el cáncer de mama se actualizó por última vez en 2010(26). El sistema de American Joint Committee on Cancer (AJCC) es a la vez un sistema de estadificación clínica y patológica, y se basa en el sistema TNM en donde “T” se refiere a un tumor, “N” a los nodos, y “M” a la metástasis. La versión actual es la séptima edición del sistema y se proporciona a continuación (26).

Tabla 1

**Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer (AJCC)
Sistema de estadificación TNM para el cáncer de mama**

Tumor primario (T) La clasificación T del tumor primario es la misma, con independencia de si se basa en criterios clínicos o patológicos o ambos. El tamaño se debe medir hasta el milímetro más próximo. Si el tamaño del tumor es ligeramente menor o mayor que el umbral para una clasificación T en particular, se recomienda redondear el tamaño al milímetro más próximo al umbral. Por ejemplo, un tamaño visto de 1,1 mm se comunica como 1 mm o un tamaño de 2,01 cm se comunica como 2,0 cm. La designación se debería realizar con el subíndice "c" o "p" para indicar si la clasificación T se determinó mediante mediciones clínicas (examen físico o radiológico) o mediciones patológicas, respectivamente. En general, la determinación patológica debería prevalecer sobre la determinación clínica del tamaño T.

TX	Tumor primario no evaluable
T0	Sin indicios de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
Tis (CDIS)	Carcinoma ductal in situ
Tis (CLIS)	Carcinoma lobulillar in situ
Tis (Paget)	Enfermedad de Paget del pezón NO asociada con carcinoma invasivo y/o carcinoma in situ (CDIS y/o CLIS) en el parénquima mamario subyacente. Los carcinomas en el parénquima de la mama asociados con la enfermedad de Paget se catalogan en función del tamaño y características de la enfermedad del parénquima, aunque debe seguir señalándose la presencia de la enfermedad de Paget.
T1	Tumor ≤20 mm o menos en su diámetro mayor
T1mi	Tumor ≤1 mm en su diámetro mayor
T1a	Tumor >1 mm pero ≤5 mm en su diámetro mayor
T1b	Tumor >5 mm pero ≤10 mm en su diámetro mayor
T1c	Tumor >10 mm pero ≤20 mm en su diámetro mayor

Ganglios linfáticos regionales (N)

Clinica

NX	No pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales (por ejemplo, por extirpación previa)
N0	No hay metástasis de los ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) axilar(es) ipsilaterales I, II
N2	Metástasis en ganglios linfáticos axilares de grado ipsilateral I, II que son clínicamente fijas o apelmazadas; o en nódulos de la cadena mamaria interna ipsilateral detectadas* clínicamente en ausencia de metástasis en ganglios linfáticos axilares clínicamente evidentes
N2a	Metástasis en ganglios linfáticos axilares de grado ipsilateral I, II fijas unas a otras (mazacate adenópatico) o a otras estructuras
N2b	Metástasis únicamente en nódulos de la cadena mamaria interna ipsilateral detectados* clínicamente y en ausencia de metástasis en ganglios linfáticos axilares niveles I, II clínicamente evidentes
N3	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) ipsilateral(es) (nivel III axilares) con o sin compromiso ganglionar axilar de grado I, II; o en nódulo(s) de la cadena mamaria interna ipsilateral detectados* clínicamente con metástasis clínicamente evidente en ganglios axilares de niveles I, II; o metástasis en ganglio(s) linfático(s) supraclavicular(es) ipsilateral(es) con o sin afectación o ganglionar axilar o de la cadena mamaria interna
N3a	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) ipsilateral(es)
N3b	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) de la cadena mamaria interna ipsilateral y ganglio(s) linfático(s) axilar(es)
N3c	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) supraclavicular(es) ipsilateral(es)

*Nota: Detectado clínicamente se define como detectado en estudios de diagnóstico por imagen (excluyendo la linfoscintigrafía) o mediante examen clínico y con características muy sospechosas de malignidad o una presunta macrometástasis patológica basada en una punción aspirativa con aguja fina.

T2	Tumor >20 mm pero ≤50 mm en su diámetro mayor
T3	Tumor >50 mm en su diámetro mayor
T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica y/o la piel (ulceración o nódulos dérmicos).

Nota: La invasión de la dermis, por sí sola, no cualifica como T4

T4a	Extensión a la pared torácica, no incluyendo solo adherencia/ invasión del músculo pectoral
T4b	Ulceración y/o ganglios satélites ipsilaterales y/o edema (incluyendo peau d'orange) de la piel, que no cumpla los criterios de carcinoma inflamatorio
T4c	Tanto T4a como T4b
T4d	Carcinoma inflamatorio

Patológico (pN)*

pNX	No pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales (por ejemplo, por extirpación previa o no extirpados para estudio patológico)
pN0 regionales	No hay histológicamente metástasis de los ganglios linfáticos regionales

Nota: Los agrupamientos tumorales aislados (ATA) se definen como pequeños agrupamientos de células no mayores de 0,2 mm o células tumorales individuales o un agrupamiento de menos de 200 células en un solo corte histológico. Los ATA se pueden detectar mediante estudios histológicos rutinarios o métodos inmunohistoquímicos (IHQ). Los nódulos que contienen únicamente ATA se excluyen del recuento total de ganglios positivos a efectos de la clasificación N, pero deben incluirse en el número total de ganglios evaluados.

pN0(i-)	No hay histológicamente metástasis de los ganglios linfáticos regionales, IHQ negativo
pN0(I+)	Células malignas en ganglio(s) linfático(s) regional(es) no mayores de 0,2 mm (detectados por H&E o IHQ, incluyendo ATA)
pN0(mol-)	No hay histológicamente metástasis de los ganglios linfáticos regionales, hallazgos moleculares negativos (RT-PCR)
pN0(mol+)	Hallazgos moleculares positivos (RT-PCR),** pero no se detectan metástasis de los ganglios linfáticos regionales mediante histología o IHQ

* Clasificación basada en la disección del ganglio linfático axilar o sin biopsia del ganglio centinela. La clasificación basada únicamente en biopsia del ganglio centinela sin posterior linfadenectomía axilar se designa (sn), por ejemplo, pN0(sn).

** RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa/transcriptasa inversa.

Fuente: AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer International Publishing (26).

El sistema de estadificación AJCC ofrece una estrategia para la agrupación de los pacientes con respecto al pronóstico. Sin embargo, la estadificación TNM, aunque sigue siendo importante, ha sido sustituida por la rápida evolución de caracterizaciones moleculares de los cánceres de mama, las cuales definen con mayor precisión los subgrupos con diferentes resultados, tanto en términos de pronóstico como de respuesta a tratamientos como Oncotype DX y MammaPrint, se emplean como parte de la toma de decisiones para el tratamiento de cáncer de mama invasivo.

Las definiciones para clasificar el tumor primario (T) son las mismas para los clínicos y para la clasificación patológica. Si la medición se realiza mediante un examen físico, el examinador usará las dimensiones de mayor medida. El cáncer de mama en estadio IIIC incluye a los pacientes en cualquier estadio T que tienen la enfermedad pN₃. Los pacientes con enfermedad pN_{3a} y pN_{3b} se pueden considerar aun operables, siempre y cuando se llegue a estadiar hasta una IIIA. Los pacientes con enfermedad pN_{3c}, en donde los linfáticos supraclaviculares ipsilaterales se ven afectados por el cáncer, se consideran inoperables y se manejan en un escenario como un IIIB o IIIC o cáncer de mama inflamatorio(26). El estadio patológico después de la terapia neoadyuvante se designa con el prefijo “yp”. La respuesta completa se define como la ausencia de carcinoma invasivo en los nodos de mama y axilares. A continuación se detalla la estadificación de la AJCC.

ESTADIO ANATÓMICO/GRUPOS PRONÓSTICOS

Estadio 0	Tis	N0	M0	Estadio IIIA	T0	N2	M0
Estadio IA	T1*	N0	M0		T1*	N2	M0
Estadio IB	T0	N1mi	M0		T2	N2	M0
	T1*	N1mi	M0		T3	N1	M0
Estadio IIA	T0	N1**	M0		T3	N2	M0
	T1*	N1**	M0	Estadio IIIB	T4	N0	M0
	T2	N0	M0		T4	N1	M0
Estadio IIB	T2	N1	M0		T4	N2	M0
	T3	N0	M0	Estadio IIIC	Cualquier T		N3
				M0			
				Estadio IV	Cualquier T		Cualquier
				N	M1		

* T1 incluye T1mi

Fuente: AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer International Publishing (26).

Patología

La clasificación de los cánceres de mama invasivos se ha basado en la apariencia morfológica del cáncer como se ve con un microscopio óptico (27). El ejemplo de clasificación más ampliamente utilizado es de la organización Mundial de la Salud, basada en el patrón de crecimiento y las características citológicas de las células tumorales invasoras (28). Aunque el sistema de clasificación reconoce los carcinomas invasivos “ductales” y “lobulares”, esto no está destinado a indicar que el primero se origina en los conductos y el último en los lóbulos de la mama. Se plantean los cánceres de mama invasivos en la mayor parte de la unidad lobular del conducto terminal, independientemente del tipo histológico.

El tipo histológico más común de cáncer de mama es un carcinoma ductal invasivo (infiltrante), que comprende 70% a 80% de los casos. El diagnóstico de carcinoma ductal invasivo se obtiene por exclusión. Para enfatizar este punto, la mayoría de los sistemas de clasificación utilizan el término carcinoma ductal infiltrante, sin otra especificación (NOS) o carcinoma infiltrante de ningún tipo especial. En la práctica, los términos de carcinoma ductal invasivo, carcinoma ductal invasivo,

carcinoma ductal infiltrante, e infiltrantes o carcinoma ductal infiltrante se utilizan indistintamente.

Los tipos especiales de cáncer comprenden aproximadamente el 20% a 30% de los carcinomas invasivos. Al menos el 90% de un tumor debe demostrar que definen las características histológicas de un tipo especial de cáncer que se le considere ese tipo histológico. Las clasificaciones histológicas del cáncer de mama recomendadas por el manual de estadificación AJCC incluyen NOS; ductal; inflamatorio; medular, NOS; medular; estroma linfoide; mucinoso; papilar; tubular; lobular; enfermedad de Paget e infiltración; indiferenciada; células escamosas; adenoide quístico; secretora; y cribiforme. Los subtipos de tumores que se producen en la mama, pero que no se consideran cánceres típicos de mama, incluyen filoides cistosarcoma, angiosarcoma y el linfoma primario.

Manejo

La evaluación del paciente recién diagnosticado con cáncer de mama comienza con determinar si la patología es operable. La presencia de metástasis a distancia al momento del diagnóstico ha sido tradicionalmente considerada una contraindicación para la cirugía. Algunos estudios retrospectivos han sugerido un beneficio de supervivencia para la cirugía del tumor primario en el paciente con enfermedad metastásica (28,29); pero la terapia sistémica sigue siendo el abordaje terapéutico inicial. No se justifican las evaluaciones extensas para identificar la enfermedad metastásica en pacientes asintomáticos con cáncer en estadio I y II debido a la baja probabilidad de identificar la enfermedad metastásica (30). En los pacientes con enfermedad en estadio III, las metástasis ocultas son más frecuentes, por lo general se estima en 20% de los casos y se recomiendan estudios de estadificación (30).

Los pacientes con tumores T₄ y aquellos con N₂ o enfermedad ganglionar N₃ tampoco son candidatos para la cirugía como el primer abordaje terapéutico y deben ser tratados con la terapia sistémica. En el paciente con estadio clínico I, II y la enfermedad T₃N₁, el tratamiento inicial suele ser quirúrgico. En estos pacientes, la evaluación consiste en la determinación de su idoneidad para la cirugía de conservación y de la mastectomía con o sin reconstrucción. La terapia sistémica inicial puede ser utilizada para reducir el tamaño del tumor primario para permitir la cirugía de conservación que de otro modo requeriría una mastectomía, pero no es obligatorio, como lo es para las mujeres con carcinoma localmente avanzado e inflamatorio.

Cirugía Conservadora de Mama

El objetivo de la cirugía conservadora de mama y de la radioterapia es proporcionar equivalente de supervivencia a la mastectomía con preservación de la apariencia estética con una baja tasa de recurrencia. Se ha llevado a cabo un número relativamente grande de ensayos clínicos aleatorios que compararon la mastectomía y la cirugía conservadora, y se demostró una supervivencia equivalente. La estabilidad a largo plazo de esta equivalencia fue confirmada por los informes de seguimiento de 20 años de los dos estudios más grandes, los ensayos NSABP B-06 y I Milán (31,32). Una visión general de todos los ensayos también ha demostrado la supervivencia comparable, lo que indica que la supervivencia de la mayoría de los pacientes con cáncer de mama no depende de la elección de la mastectomía y de la cirugía de conservación (33).

Las contraindicaciones médicas para la cirugía conservadora son poco frecuentes. En un estudio basado en la población de 1984 pacientes con carcinoma ductal in situ, en estadio I y II del cáncer de mama, solo el 13,4% era asesorado por el cirujano de que era médicamente necesaria la mastectomía(34). En las 1459 mujeres en aquellas que se intentó la cirugía conservadora, la conversión a la mastectomía se produjo en el 12%, y la segunda escisión no se intentó en la mayoría. Por lo tanto, los datos disponibles indican que una minoría de pacientes

presenta contraindicaciones para la cirugía de conservación, y estos se identifican fácilmente con herramientas clínicas estándar. La participación del paciente en el proceso de toma de decisiones quirúrgica es un factor importante en el uso de la mastectomía. En un estudio basado en la población de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en 2002, en dos grandes áreas metropolitanas, la participación de más paciencia en la toma de decisiones se asoció con una mayor probabilidad de sufrir una mastectomía (35,36). La incidencia de la recurrencia local después de la cirugía conservadora ha disminuido con el tiempo, a partir de las tasas a 10 años de 8% a 19% observados en estudios retrospectivos y los ensayos aleatorios iniciales de la cirugía conservadora, al 2% a 7% en pacientes con márgenes negativos en los estudios más recientes. La disminuciones de las tasa de recurrencia local es el resultado de una combinación de una mejor evaluación mamográfica y patológica, y el uso más frecuente de la terapia sistémica adyuvante. En contraste, las tasas de recurrencia local después de una mastectomía se han mantenido estables durante el mismo periodo de tiempo.

Terapia Sistémica

Las mujeres que desean cirugía de conservación pero que no son candidatas para el procedimiento a causa de un tumor grande en relación con el tamaño de la mama, deben ser consideradas para la terapia preoperatoria o neoadyuvante. Este abordaje no permite cirugía conservadora para los pacientes con carcinoma multicentrico. Las pacientes con más probabilidad de ser convertida a cirugía de conservación con quimioterapia neoadyuvante son los que tienen cánceres unicentricos, de mayor grado histológico, HER2+ o cánceres triple negativos, como tales cánceres a menudo responden de manera espectacular a la quimioterapia.

La respuesta patológica completa, definida como la ausencia de cáncer invasivo residual en la mama, es un punto final común para los ensayos clínicos del tratamiento preoperatorio. Múltiples estudios han demostrado que los pacientes que sufren una respuesta patológica completa con el tratamiento neoadyuvante

tienen, en promedio, los mejores resultados a largo plazo, con un menor riesgo de recurrencia del cáncer, que las mujeres con cáncer residual después de la quimioterapia neoadyuvante.

Algunos ensayos aleatorios de pacientes con cáncer de mama operable han demostrado que las tasas de respuesta clínica a la quimioterapia neoadyuvante son altas, que van del 50% al 85% en muchos estudios. La respuesta completa patológica en la mama va desde 15% a 40%. A pesar de estas altas tasas de respuesta, solo el 25% y el 30% de los pacientes que no eran candidatos para cirugía de conservación en la presentación fueron capaces de someterse al procedimiento después de la terapia preoperatoria (37,38). Esto es un reflejo tanto de la dificultad de evaluar el grado de tumor viable residual después la quimioterapia preoperatoria como de la naturaleza con frecuencia irregular de la muerte de las células cancerosas en respuesta a la quimioterapia. Este tipo de respuesta disminuye significativamente el número total de células tumorales viables, pero permanece un tumor viable disperso a lo largo del mismo volumen de tejido mamario, lo que impide la cirugía conservadora. La resonancia magnética es mejor que la mamografía o la ultrasonografía en la evaluación de la extensión del tumor viable y su distribución, pero puede subestimar y sobreestimar el grado de la enfermedad residual.

Radioterapia Hipofraccionada

Ha habido un creciente número de estudios que tratan de reducir el tiempo total de tratamiento para la radioterapia después de la tumorectomía mediante la administración de menos dosis diarias (hipofraccionada) de radioterapia.

La radioterapia hipofraccionada de la mama se estudió entre las mujeres con cáncer de mama invasivo que tenían cirugía de conservación y en donde los márgenes de resección fueron negativos (39). Las mujeres se asignaron aleatoriamente para recibir radioterapia ya sea en una dosis estándar de 50Gy en

25 fracciones durante un periodo de 35 días (el grupo de control) o en una dosis de 42.5Gy en 16 fracciones durante un periodo de 22 días (el grupo de radiación hipofraccionada). El riesgo de recurrencia local a los 10 años fue del 6.7% con irradiación estándar en comparación con el 6.2% en el régimen de hipofraccionamiento. A los 10 años, el 71.3% de las mujeres en el grupo de control en comparación con el 69.8% de las mujeres en el grupo de radiación hipofraccionada tuvo un excelente resultado estético. En un análisis de subgrupo, el fraccionamiento convencional tuvo mejores resultados en los pacientes con cánceres de alto grado.

Un grupo de trabajo de la American Society for Radiation Oncology (ASTRO) ha desarrollado una guía de manejo para el uso de radioterapia hipofraccionada en 2011(40). El grupo de trabajo a favor de un programa de dosis de 42.5Gy en 16 fracciones y su uso en pacientes de 50 años o mayores con cáncer, tratados como pT₁₋₂ N₀, con cirugía de conservación, y no tratados con quimioterapia adyuvante, donde la homogeneidad de dosis es de 7% y el corazón puede ser excluido de la irradiación directa.

Los resultados a 10 años están ahora disponibles en el ensayo similar START-B el cual corrobora plenamente los resultados del ensayo canadiense (5). En START-B, un régimen de 50 Gy en 25 fracciones durante 5 semanas se comparó con 40 Gy en 15 fracciones durante 3 semanas. El START-B inscribió 2215 mujeres. La mediana de seguimiento fue de 9.9 años, la proporción de pacientes con recurrencia local a los 10 años no difirió significativamente entre el grupo de 40 Gy y el grupo de 50Gy. En START-B, la contracción de mama, telangiectasia y el edema de mama fueron efectos en los tejidos normales significativamente menos frecuentes en el grupo 40Gy con respecto al grupo 50Gy.

La dosis más alta por fracción para el hipofraccionamiento en comparación con radioterapia convencional tienen algunas consideraciones con respecto a cómo se aplica en un acelerador lineal de megavoltaje convencional. La tasa de dosis

estándar del acelerador lineal es de 200-300cGy por minuto en isocentro para fotones de energía más baja y aproximadamente 600cGy por minuto para haces de energía más altas que se aplican en radioterapia hipofraccionada, el tiempo de entrega por fracción será más largo. Esto requerirá un mejor control del movimiento del paciente durante el tiempo que reciba tratamiento en máquina. El tiempo de administración por fracción podría reducirse aumentando la tasa de dosis y una forma práctica de hacerlo es eliminar el filtro de aplanamiento de la cabeza del Gantry. Aunque esto logrará tasas de dosis del orden de varios miles de cGy por minuto, el perfil del haz de irradiación requerirá la aplicación de técnicas de planificación más complejas, como radioterapia de intensidad modulada.

El número reducido de fracciones en la radioterapia hipofraccionada ofrece la ventaja potencial de tener menos tiempo para que surjan cambios interfractionales durante el curso del tratamiento, tales como la contracción del lecho mamario o del tumor; por lo tanto, es menos probable que se requiera una planificación adaptativa. Sin embargo, con menos fracciones, las consecuencias de una falla geométrica del tumor y de la mama ipsilateral son mayores, entre estas consecuencias se encuentra la falta de control de la enfermedad local o regional y complicaciones más graves debido a la dosis al pulmón o al corazón. El posicionamiento más preciso es esencial para la radioterapia hipofraccionada de mama. La radioterapia guiada por imágenes (IGRT) puede ser útil, aunque los procedimientos de imágenes adicionales aumentarían la dosis a la mama contralateral y otros órganos de riesgo. El movimiento interfractional de la mama debido a la respiración puede requerir un controlador respiratorio con fajas, pero cabe señalar que un tratamiento cerrado aumentaría aún más el tiempo de entrega global por fracción.

Radiobiología de la radioterapia hipofraccionada

El modelo radiobiológico más comúnmente utilizado para predecir la respuesta de tipos de tejidos de respuesta aguda y respuesta tardía es el modelo cuadrático lineal, tal que, para una dosis “D”, el parámetro “ α ” caracteriza el componente lineal (la muerte celular es proporcional a “D”) y el parámetro “ β ” caracteriza el componente cuadrático (la muerte celular es proporcional a D^2). La relación α / β corresponde a la dosis para la cual las componentes lineales y cuadráticas son iguales. La eficacia biológica de un esquema de fraccionamiento dado, tal que la dosis por fracción “d” se administra en “n” fracciones, puede predecir mediante la expresión de la dosis biológica efectiva (BED), que se deriva de la fórmula cuadrática lineal y depende de α / β como sigue en la siguiente ecuación:

$$\alpha \left(\frac{BED}{n} \right) = \alpha d + \beta d^2 \Rightarrow BED = nd \left(1 + d / (\alpha / \beta) \right)$$

Si se tienen en cuenta los efectos del posible tiempo de duplicación del tumor (T_{pot}) y la duración total del curso de tratamiento, el formalismo del BED se convierte en:

$$BED = nd \left(1 + d / (\alpha / \beta) \right) - (\ln 2 / \alpha) \left((T - T_k) / T_{pot} \right)$$

Donde T es el tiempo total desde el inicio del tratamiento y T_k es el tiempo de puesta en marcha para la proliferación tumoral.

Los tipos de tejido o tumores con α / β inferior son más sensibles a la dosis por fracción que los tipos de tejido o tumor con mayor α / β ; como $\alpha / \beta \rightarrow \infty$, BED se aproxima a la dosis física total $n \times d$. Por lo tanto, en general, una relación α / β menor es propicia para la radioterapia hipofraccionada. Los tumores de mama y el tejido mamario normal pueden tener una α / β adecuadamente bajo. Además, también pueden tener α / β comparable; para los tumores de mama, α / β se estimó en aproximadamente 4 para un análisis retrospectivo (41); y para el tejido mamario normal, α / β podría ser de aproximadamente 3,4. Por lo tanto la aplicación de un esquema de hipofraccionamiento a la mama de las pacientes

puede no conducir a un daño sustancialmente mayor al tejido mamario normal en relación con la destrucción de células tumorales. Se espera que, para un esquema de hipofraccionamiento, la toxicidad normal del tejido mamario sea aceptable siempre que el BED no exceda el de un tratamiento con fracciones de 50Gy en 25 fracciones (42). Además, con hipofraccionamiento, un tiempo total reducido para el curso del tratamiento debería reducir el potencial de repoblación de las células cancerosas, mejorando así el control local (41).

Planificación del tratamiento

Para la simulación, las imágenes tomográficas son una práctica estándar, ya que permite la delineación precisa del Volumen Objetivo (CTV) y el cálculo de la dosis. Las imágenes complementarias de resonancia magnética pueden ayudar en la delineación del CTV. Para la planificación, los volúmenes objetivos de planificación y los órganos de riesgo se obtienen de la siguiente manera (43):

Radiación de los senos: El tejido mamario anatómico ipsilateral, se delinea tal cual se ve en la tomografía de planificación. La cavidad de la tumorectomía está contorneada con una expansión de margen apropiada para formar el CTV para dar cuenta de la sospecha de enfermedad subclínica. Se realiza una expansión adicional a un volumen objetivo de planificación (PTV) para tener en cuenta la incertidumbre de posicionamiento, la incertidumbre en la geometría del haz, el movimiento de interfacción del paciente. El lecho de la tumorectomía puede identificarse correctamente con clips quirúrgicos (44).

Radiación Postmastectomía: La pared torácica anatómica, como se ve en la tomografía computarizada de planificación, se delinea. La cicatriz de la mastectomía se contornea y se expande en consecuencia en un CTV y un PTV.

Nódulos linfáticos Regionales: Los ganglios axilares, supraclaviculares e internos de la cadena mamaria están contorneados, con expansiones apropiadas para los PTV, según se considere clínicamente relevante. Cabe señalar que la irradiación nodal regional puede ser característica de la enfermedad mamaria más avanzada y, por lo tanto, no se incorpore en un régimen de radioterapia hipofraccionada.

Órganos de Riesgo

El tejido mamario contralateral, los pulmones ipsilaterales y contralaterales, y el corazón se contornean como se ve en la tomografía de planificación. Con el fin de visualizar la arteria coronaria descendente anterior izquierda, puede ser necesaria la infusión de contraste yodado durante la planificación de la tomografía de simulación.

La calidad del plan de tratamiento puede evaluarse usando como índice de homogeneidad (HI), el índice de uniformidad (IU), el índice de conformidad (IC) o el número de conformación (NC). Estas métricas se definen de la siguiente manera:

$$HI = \frac{D_{Rx}}{D_{max}}$$

Donde D_{Rx} es la dosis prescrita y D_{max} es la dosis máxima de punto dentro del volumen objetivo. Un HI más alto se ajusta a una uniformidad de dosis más favorables (45).

$$UI = \frac{D_5}{D_{95}}$$

Donde D_5 y F_{95} son dosis que cubren al menos el 5% y al menos el 95% respectivamente, del volumen objetivo. UI siempre es mayor o igual que la unidad; $UI=1$ corresponde a la uniformidad ideal de la dosis objetivo (46).

$$CI = \frac{V_{95\%}}{V_{PTV}}$$

Donde $V_{95\%}$ es el volumen cubierto por el 95% de la dosis prescrita y V_{ptv} es el volumen del objetivo (47). El índice de conformidad >1 sugiere la presencia de dosis fuera del volumen objetivo. A pesar de que la conformidad del volumen objetivo sea perfecta, el CI es igual a la unidad, debe tenerse en cuenta que el volumen de isodosis de prescripción no necesita solaparse por completo con el PTV para $CI=1$.

$$CN = \left(\frac{V_{T,Rx}}{V_T} \right) \left(\frac{V_{T,Rx}}{V_{Rx}} \right)$$

Donde V_T es el volumen de la región objetivo de interés (ROI), V_{Rx} es el volumen abarcado por la superficie de isodosis prescrita, y $V_{T, Rx}$ es el volumen del ROI objetivo que recibe el 95% o más de la dosis prescrita (48,49). El número de conformación = 1 corresponde a la conformidad perfecta de la curva de isodosis prescrita con el ROI objetivo. El número de conformación se reduce por subdosificación del ROI objetivo o por falla geométrica (que reduce $V_{T, Rx}$ en relación con V_T) o por dosis innecesaria fuera del ROI objetivo (aumentando V_{Rx} en relación con $V_{T,Rx}$).

Tolerancia de Órganos de riesgo al hipofraccionamiento

El formalismo BED de ecuaciones puede usarse, junto con suposiciones razonables para α / β y el posible tiempo de duplicación tumoral T_{pot} , para obtener las prescripciones de dosis físicas para el volumen ipsilateral de mama, junto con los límites de dosis-volumen para los órganos de riesgo. Según Qi et al (41). Los valores de $\alpha / \beta=2.88$, $\alpha =0.088$ y $T_{pot}=14.4$ días, la fracción estándar de 25.2Gy por régimen de fracción durante 33 días es biológicamente equivalente a un régimen de hipofraccionamiento común de 16 fracciones, 2.66 Gy por fracción en un marco de tiempo de 29 días.

Los objetivos de dosis- volumen para el pulmón y el corazón para el esquema de 2Gy por fracción están dadas por las recomendaciones de QUANTEC, que recomienda restringir el volumen del pulmón que recibe 20Gy a menos del 30-35% para mantener el riesgo de neumonitis por radiación por debajo del 20%(50) y restringir el volumen del corazón que recibe 25Gy a menos del 10% para mantener la probabilidad de la mortalidad cardiaca a los 15 años a menor del 1%(51).

Técnica de irradiación en Hipofraccionamiento

Técnica 3D convencional de haz externo: Los arreglos convencionales de campo tangencial opuesto deben servir en los casos de irradiación de mama completa hipofraccionada así como a fraccionamiento convencional. Los gradientes de dosis para dar cuenta del tejido mamario más grueso en la parte posterior o superior se puede lograr utilizando cuñas (físicas o virtuales) o mediante el uso de subcampos. Las posiciones de las hojas del colimador, el ángulo y la orientación de las cuñas y el número relativo de unidades de monitor (MU) por haz se pueden determinar mediante una técnica de prueba y error o mediante una optimización automática (52). Para tener en cuenta la penumbra en los bordes del campo, se definen las aberturas que se extienden 5 mm más allá del PTV, con las reducciones que se consideren apropiadas para minimizar el corazón y el pulmón (53). Si se planifican cuñas, se deben usar cuñar virtuales en lugar de cuñas físicas, especialmente para pacientes más jóvenes, ya que se ha sugerido una mayor dispersión de una cuña física para aumentar la probabilidad de inducir un cáncer secundario años después del tratamiento. Para pacientes con senos más grandes, el uso de campos acuñaados puede no ser suficiente lograr la homogeneidad de la dosis en la mama, y puede ser necesaria una técnica de campo (54).

Irradiación hipofraccionada con refuerzo

Si se prescribe un refuerzo en el sitio post-tumorectomía, un refuerzo simultáneo o concomitante es preferible un impulso secuencial, ya que en el primero conserva

el beneficio general de reducción de la fracción y ahorro de tiempo de un curso de radioterapia hipofraccionada. Un tratamiento con refuerzo simultáneo es práctico siempre que el lecho de la tumorectomía no cambie de volumen o migre durante el curso del tratamiento. Dentro de una fracción dada, el refuerzo puede administrarse en forma de un campo de electrones, un conjunto de fotones o como parte de una administración general de radioterapia de intensidad modulada. Para un refuerzo de electrones, la energía del haz de electrón está determinada por la profundidad máxima de la tumorectomía. Para refuerzos de 3D o intensidad modulada, el margen de GTV a PTV se reducirá a 5 mm a la superficie de la piel a fin de evitar reacciones en la piel de los campos de refuerzo. En la práctica, para un plan refuerzo simultáneo, la creación del plan consume más tiempo, ya que a menudo se requiere un esfuerzo adicional para reducir la dosis a los pulmones, el corazón y el seno contralateral, mientras que la planificación del volumen de refuerzo suele ser sencillo(53).

Posición del Paciente

Como se puede esperar que el tiempo de administración por fracción para los tratamientos radioterapia hipofraccionada sean más prolongados, son esenciales medidas adicionales para asegurar la configuración reproducible del paciente y la reducción (o acomodación) del movimiento del órgano.

Inmovilización: Para el posicionamiento del paciente en posición supina, es esencial orientar los brazos del paciente hacia arriba para mantener el brazo alejado de los campos de tratamiento propuestos, ya sean campos tangenciales clásicos o campos de terapia de radioterapia intensidad modulada. Si solo se planifica un tratamiento de seno, puede ser suficiente colocar solo el brazo ipsilateral por arriba. Un soporte con un ángulo de 10-15° colocada debajo es usualmente suficiente para los tratamientos clásicos de la tangente radioterapia hipofraccionada 3D (54).

Posicionamiento decúbito prono versus supino: Tener al paciente acostado en decúbito prono con la mama ipsilateral suspendida hacia abajo aumenta la distancia entre la mama ipsilateral y la pared torácica, lo que debería mejorar la preservación del pulmón y el corazón (52,56,57). La separación de la mama ipsilateral del corazón es especialmente importante para el tratamiento de la mama izquierda. El posicionamiento en decúbito prono también puede reducir el movimiento de los senos debido a la respiración que de otro modo surgiría en los pacientes en posición supina.

Los potenciadores de electrones pueden no ser posibles para los pacientes con posición prona, debido a la falta de espacio libre del aplicador de electrones con el sillón o la transmisión del haz de electrones a través de la parte superior del sillón o del pezón propenso (53). Además, la posición propensa puede desplazar la mama ipsilateral más lejos del centro del paciente, lo que requiere un mayor desplazamiento desde la posición inicial de configuración utilizando radioterapia guiada por imágenes basada en una tomografía computarizada.

2.3 Definición de términos básicos

Cáncer de mama: Es un proceso heterogéneo oncológico fundamentalmente causada por la transformación de células sanas en células tumorales, por aberraciones genéticas, incluyendo mutaciones, amplificaciones cromosómicas, translocaciones y duplicaciones, que le permiten a estas células tumorales características proliferativas e invasivas hasta constituir un tumor.

Cirugía de conservación: Es una técnica quirúrgica que se usa en tumores de mama en estadios iniciales, cuyo objetivo es extraer el tumor preservando la glándula mamaria; así se trata de proporcionar el mismo índice de curación de una mastectomía radical, pero dejando el seno con el volumen, apariencia y textura lo más parecida posible a como era antes del tratamiento quirúrgico.

Quimioterapia: Es una modalidad de tratamiento para las enfermedades oncológicas, consiste en fármacos antineoplásicos de uso sistémico llegan a todos los tejidos del organismo y es ahí donde ejerce su acción, tanto sobre las células tumorales como sobre las células sanas.

Quimioterapia neoadyuvante: Se dice de cualquier fármaco antineoplásico prescrito antes de algún tratamiento quirúrgico, la finalidad de este tipo de quimioterapia es reducir al máximo la posibilidad de enfermedad sistémica, como también para disminuir de tamaño el tumor, para así poder tener un abordaje quirúrgico satisfactorio.

Radioterapia: La radioterapia es otro pilar del tratamiento oncológico. Este tipo de tratamiento usa partículas u ondas de alta energía como haces de electrones para dañar el ADN de las células neoplásicas, evitando así su replicación, lo que evita la proliferación del tumor. Es un tipo de tratamiento netamente loco regional.

Gray (Gy): es la unidad del sistema Internacional de medición para la dosis de energía absorbida, reemplazo al rad (dosis de radiación absorbida) y la que más comúnmente se usa en la actualidad. Un Gray es igual a 100 rads.

Radioterapia hipofraccionada: Es una técnica de radioterapia, en la cual se dan menos fracciones con más dosis por fracción para tener el mismo efecto radiobiológico de un esquema convencional. Cabe mencionar que el esquema convencional en cáncer de mama es 50Gy en 25 fracciones. To aquel tratamiento que tenga menos de 25 fracciones, será considerado tratamiento hipofraccionado.

Supervivencia libre de enfermedad: Representa el tiempo que transcurre después de finalizado el tratamiento en el que no se detecta ningún indicio de la enfermedad oncológica. Estos pacientes se controlan por marcadores tumorales, por imágenes o clínicamente; eeste término suele usarse en el contexto de investigaciones científicas.

Recaída de enfermedad: Este término hace referencia a la reaparición de la neoplasia después de un periodo en que la enfermedad oncológica no era detectable.

Radiotoxicidad: Son las reacciones locales toxicas producidas por el efecto de la radiación, estas son agudas si aparecen entre la primera y segunda semana del inicio de la radioterapia y normalmente desaparecen a las dos o tres semanas de finalizado éste. La toxicidad tardía por radioterapia ocurre a partir de los 90 días del tratamiento, este cambio es representado principalmente por la fibrosis del tejido expuesto a la radiación.

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de la hipótesis

Esta investigación es un estudio descriptivo retrospectivo por lo que se puede exceptuar la formulación de una hipótesis.

3.2. Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías y sus valores	Medio de verificación
Radioterapia hipofraccionada	Esquema de radioterapia en la que se da menos fracciones (menos de 25) con mayor dosis por fracción.	Cuantitativa	Número de fracciones en la que recibió radioterapia.	Discreta	1 al 25	Historia y ficha de tratamiento de radioterapia.
Tasa de sobrevida global	Número de pacientes vivos al término del periodo de observación, con enfermedad o sin ella.	Cuantitativa	Número de pacientes vivos.	Discreta	1 al 100	Historia clínica
Supervivencia libre de enfermedad	Tiempo que se mide después del tratamiento durante el que no se detecta ningún signo de la enfermedad.	Cuantitativa	Número de años sin enfermedad	Discreta	1 al 100	Historia clínica
Tasa de recaída de la enfermedad	Número de pacientes vivos que al término del periodo de observación presentan signos de aparición de la enfermedad.	Cuantitativa	Número de pacientes con signos de recaída de enfermedad	Discreta	Recaída locorregional	Historia clínica
					Recaída a distancia	
Toxicidad Aguda	Reacciones locales tóxicas producidas por el efecto de la radioterapia que aparecen entre la primera y segunda semana.	Cualitativa	Grados de radiodermatitis	Razón	I al IV	Historia Clínica
Toxicidad Tardía	Reacciones locales tóxicas producidas por el efecto de la radioterapia que ocurren a partir de los 90 días del tratamiento.	Cualitativa	Grado de fibrosis del tejido.	nominal	Si/No	Historia clínica

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Tipos y diseño

Es descriptivo, porque vamos a describir los resultados de las variables del estudio sin poder controlarla.

Es Retrospectivo porque recolectamos datos de interés de nuestras historias clínicas para poder ejecutar la presente investigación.

Es Transversal porque vamos a medir las variables una vez, sin hacer seguimiento de nuestras historias clínicas de las pacientes con diagnóstico de Cáncer de mama que han recibido Radioterapia Hipofraccionada en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins en el periodo comprendido del 1 de enero de 2010 al 31 de diciembre del 2017.

4.2 Diseño muestral

Población universo

Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que han recibido atención en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

Población de estudio

Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que han recibido tratamiento con Radioterapia Hipofraccionada en el Departamento de Radioterapia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo de enero 2010 a diciembre 2017.

Tamaño de la población de estudio

Tamaño de la población son las pacientes que han ingresado al Departamento de Radioterapia con diagnóstico de Cáncer de mama para recibir tratamiento con Radioterapia Hipofraccionada, se trabajara con la población total de pacientes desde enero 2010 a diciembre 2017.

Muestreo o selección de la muestra

Se trabajara con la población total de pacientes con cáncer de mama que recibieron radioterapia hipofraccionada desde enero 2010 a diciembre del 2017.

Criterios de selección:

Criterio de inclusión

- Paciente con diagnóstico de cáncer de mama y tratamiento de Radioterapia hipofraccionada en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.
- Historia clínica que cuente con datos necesarios (tasa de Sobrevida global, supervivencia libre de enfermedad, tasa de recaída de la enfermedad, toxicidad aguda y tardía).

Criterio de exclusión

- Paciente con diagnóstico de cáncer de mama con tratamiento de Radioterapia hiperfraccionada
- Historia clínica con datos incompletos

4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos

El instrumento que nos permitirá registrar y recolectar los datos consignados de la historia clínica, cuyo tratamiento con radioterapia hipofraccionada fue recibido en Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins y que cumplan con los criterios de inclusión considerados, será una Hoja de Registros (Ver Anexo N° 02).

Para la determinación de los resultados el mencionado instrumento presentará la siguiente estructura: presentación, instrucciones, datos generales (número de ficha, n° de historia clínica, fecha y hora del llenado y nombre del registrador de datos), tasa de sobrevida global, supervivencia libre de enfermedad, tasa de recaída de la enfermedad, toxicidad aguda y tardía; en los ítems mencionados se solicitarán datos específicos que permitan cumplir con los objetivos del presente trabajo de investigación.

Para el acceso de la historia clínica de la paciente se realizarán los trámites administrativos correspondientes con las áreas necesarias del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) con el fin de obtener la autorización para la ejecución del estudio.

Luego de obtener el permiso y realizar las coordinaciones respectivas, se visitará constantemente en Departamento de Radioterapia durante el periodo de estudio, para realizar el vaciado de los registros de la historia clínica hacia la Hoja de Registros correspondiente.

Las fechas y horarios de recojo de información aún no estará definido ya que dependerá de la disponibilidad del investigador, así como del personal administrativo y de salud que permitan el acceso a la Historia clínica.

La hoja de registros será llenada únicamente por el investigador de acuerdo a los ítems solicitados, permitiendo así supervisor el control de calidad del llenado del instrumento, lo que garantiza que no exista falseamiento.

4.4 Procesamiento y análisis de datos

Para el análisis, estos datos serán introducidos en una base de datos en el programa SPSS 25.0. La descripción de los datos cualitativos: frecuencias absolutas y porcentajes; y los datos cuantitativos, serán analizados por el programa.

La información obtenida será sintetizada en el programa power point para la presentación final.

4.5 Aspectos éticos

La tesis que se postula cumplirá con los principios éticos de toda investigación, solicitando la autorización previa a la institución respectiva, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, así como también, al jefe de departamento y personal de salud del servicio correspondiente. Los aspectos éticos respecto a los pacientes se contemplaran de la siguiente manera:

Se considera que no existirá ningún riesgo durante la realización de la investigación, puesto que consiste en la recolección de información a partir de historias clínicas, por lo cual, no se interferirá con el proceso de atención de los pacientes. Respetando así el principio ético de la no maleficencia.

Por ser un estudio descriptivo, no se considera consentimiento informado, aun así se asegurará la confidencialidad de los datos obtenidos de cada paciente, esto se garantizará con el anonimato de los datos personales. Por ello, en esta investigación no se proporciona información al respecto.

CRONOGRAMA

Año 2018	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Set	Oct	Nov	Dic
Actividad Mensual												
Presentación proyecto investigación	X	X										
Investigación bibliográfica		X	X									
Solicitud de historia clínica			X	X								
Recolección de información en historias				X	X							
Procedimiento					X	X	X	X				
Registro de información en ficha					X	X	X	X				
Análisis de la información									X	X		
Revisión de resultados									X	X		
Elaboración del informe final											X	
Presentación de trabajo de investigación												X

PRESUPUESTO

RUBRO	DETALLE	MONTO (S/.)
Asesoría	Metodólogo	500.00
	Estilo	500.00
	Estadístico	500.00
Utilería	Papel	50.00
	Tinta	50.00
	Lapiceros	20.00
	Lápices	10.00
	Folder	20.00
	Corrector	10.00
	Borrador	10.00
Servicios	Internet	20.00
	Imprenta	20.00
	Empaste	30.00
Mantenimiento	Impresora	30.00
	Pc	50.00
<u>Total</u>		1820.00

BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. “Cáncer” nota descriptiva.. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>
2. Organización Panamericana de la Salud. “El cáncer de mama en las Américas”.. <http://www2.paho.org>
3. Baillet F, Housset M, Maylin C et al. (1990) the use of a specific hypofractionated radiation therapy regimen versus classical fractionation in the treatment of breast cancer: a randomized study of 230 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19:1131–1133
4. START Trialists’ Group, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, 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.
5. START Trialists’ Group, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, 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.
6. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* *Lancet Oncol* 2013; 14: 1086–94.
7. First results of the randomised UK FAST Trial of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer (CRUKE/04/015). *El Servier. Radiotherapy and Oncology* 100 (2011) 93–100.
8. Whelan TJ, Pignol J, Levine MN et al.(2010) Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 362:513–520.
9. Local control with conventional and hypofractionated adjuvant radiotherapy after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in-situ. *El Servier. Radiotherapy and Oncology* 95 (2010) 317–320.
10. Van Parijs H, Miedema G, Vinh-Hung V et al.(2012) Short course radiotherapy with simultaneous integrated boost for stage I-II breast cancer, early toxicities of a

randomized clinical trial. *Radiat Oncol* 7:80.

11. Zhou Z, Mei X, Chen X et al. (2015) Systematic review and metaanalysis comparing hypofractionated with conventional fraction radiotherapy in treatment of early breast cancer. *Surg Oncol* 24:200–211.

12. Jagsi R, Griffith KA, Boike TP et al. (2015) Differences in the acute toxic effects of breast radiotherapy by fractionation schedule: comparative analysis of physician-assessed and patient-reported outcomes in a large multicenter cohort. *JAMA Oncol* 1:918–930

13. Clinical Pathways: A Catalyst for the Adoption of Hypofractionation for Early-Stage Breast Cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, Vol. 93, No. 4, pp. 854e861, 2015.

14. Brunt AM, Wheatley D, Yarnold J, Somaiah N, Kelly S, Harnett A, et al. Acute skin toxicity associated with a 1-week schedule of whole breast radiotherapy compared with a standard 3-week regimen delivered in the UK FAST-Forward Trial. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2016; 120:114-8.

15. Ahlawat S, Haffty BG, Goyal S, Kearney T, Kirstein L, Chen C, et al. Short-course hypofractionated radiation therapy with boost in women with stages 0 to IIIA breast cancer: A phase 2 trial. *Int Radiat Oncol Biol Phys*. 2016; 94(1):118-125.

16. Vassilis K, Ioannis G, Anna Z, Christina A, Christos A, et al. A unique hypofractionated radiotherapy schedule with 51.3 Gy in 18 fractions three times per week for early breast cancer: outcomes including local control, acute and late skin toxicity. *Breast Cancer*. 2017 Mar; 24(2):263-270.

17. Sandra López V, Sara Ott I, Laura Aguirre P, Nelson Urdaneta L, Andrés Vera G, Laura Ruan S. Radioterapia Hipofraccionada en tratamiento preservador del cáncer de mama estadio precoz experiencia de 6 años. *Rev Venez Oncol* 2017; 29(1):22-31.

18. Wood LD, Parsons Dw, Jones S, et al. The genomic landscapes of human breast and colorectal cancers. *Science* 2007; 318:1108-1113.

19. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:1784–1792.

20. Turnbull C, Rahman N. Genetic predisposition to breast cancer: past, present, and future. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2008; 9:321-245.
21. Chenevix-Trech G, Milne RL, Antoniou AC, et al. An international initiative to identify genetic modifiers of cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the consortium of investigators of Modifiers of BRCA1 and BRCA2 (CIMBA). *Breast Cancer Res* 2007; 9:104.
22. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003; 289:3243–3253.
23. Alexander DD, Morimoto LM, Mink PJ, et al. Summary and meta-analysis of prospective studies of animal fat intake and breast cancer. *Nutr Res Rev* 2010; 23:169–179.
24. Prentice RL, Caan B, Chlebowski RT, et al. Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006; 295:629–642.
25. King TA, Muhsen S, Patil S, et al. Is there a role for routine screening MRI in women with LCIS? *Breast Cancer Res Treat* 2013; 142:445–453.
26. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th ed. New York: Springer Science + Business Media LLC; 2010.
27. Dillon DA, Guidi AJ, Schnitt SJ. Pathology of invasive breast cancer. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, et al., eds. *Diseases of the Breast*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014 (In Press).
28. Khan SA, Stewart AK, Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery* 2002; 132:620–626, discussion 626–627.
29. Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G, et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol* 2006; 24:2743–2749.
30. Tham YL, Kramer R, Osborne CK. Evaluation of patients for metastasis prior to primary therapy. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. *Diseases of the Breast*, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;

2010:483.

31. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347:1233–1241.

32. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347:1227–1232.

33. 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; 366:2087–2106.

34. Morrow M, Jagsi R, Alderman AK, et al. Surgeon recommendations and receipt of mastectomy for treatment of breast cancer. *JAMA* 2009; 302:1551–1556.

35. Katz SJ, Lantz PM, Janz NK, et al. Patient involvement in surgery treatment decisions for breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:5526–5533.

36. Hawley ST, Hofer TP, Janz NK, et al. Correlates of between-surgeon variation in breast cancer treatments. *Med Care* 2006; 44:609–616.

37. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16:2672–2685.

38. Van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, et al. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol* 2001; 19:4224–4237.

39. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 362:513–520.

40. Smith BD, Bentzen SM, Correa CR, et al. Fractionation for whole breast irradiation: an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidencebased guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81:59–68.

41. Qi XS, White J, Li XA. Is α/β for breast cancer really low? *Radiother Oncol*. 2011; 100:282–8.

42. Holloway CL, Panet-Raymond V, et al. Hypofractionation should be the new 'standard' for radiation therapy after breast conserving surgery. *Breast*. 2010; 19:163–7.
43. Rong Y, Fahner T, Welsh JS. Hypofractionated breast and chest wall irradiation using simultaneous in-field boost IMRT delivered via helical tomotherapy. *Tech Cancer Res Treat*. 2008; 7:433–9.
44. Solin LJ, Danoff BF, Schwartz GF, et al. A practical technique for the localization of the tumour volume in definitive irradiation of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1985; 11:1215–20.
45. Wang Y, Vassil A, Tendulkar R, et al. Feasibility of using nonflat photon beams for whole-breast irradiation with breath hold. *J Appl Clin Med Phys*. 2014; 15:57–64.
46. Wang X, Zhang X, Dong L, et al. Effectiveness of noncoplanar IMRT planning using a parallelized multiresolution beam angle optimization method for paranasal sinus carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 63:594–601.
47. Knöös T, Kristensen I, Nilsson P. Volumetric and dosimetric evaluation of radiation treatment plans: radiation conformity index. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998; 42:1169–76.
48. Baltas D, Kolotas C, Geramani K, et al. A conformal index (COIN) to evaluate implant quality and dose specification in brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998; 40:515–24.
49. van't Riet A, Mak ACA, Moerland MA, et al. Conformation number to quantify the degree of conformality in brachytherapy and external beam irradiation: application to the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996; 37:731–6.
50. Marks LB, Bentzen SM, Deasy JO, et al. Radiation dose-volume effects in the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; 76:S70–6.
51. Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V, et al. Radiation dose-volume effects in the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; 76:S77–85.
52. Chen GP, Ahunbay E, Li XA. Automated computer optimization for 3D treatment planning of breast irradiation. *Med Phys*. 2008; 35:2253–8.
53. Chen GP, Liu F, White J, et al. A planning comparison of 7 irradiation options

- allowed in RTOG 1005 for early-stage breast cancer. *Med Dosim.* 2015; 40:21–5.
54. Holloway CL, Panet-Raymond V, et al. Hypofractionation should be the new 'standard' for radiation therapy after breast conserving surgery. *Breast.* 2010; 19:163–7.
55. Freedman GM, Anderson PR, Bleicher RJ, et al. Five-year local control in a phase II study of hypofractionated intensity modulated radiation therapy with an incorporated boost for early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 84:888–93.
56. Formenti SC, Gidea-Addeo D, Goldberg JD, et al. Phase I-II trial of prone accelerated intensity modulated radiation therapy to the breast to optimally spare normal tissue. *J Clin Oncol.* 2007; 25:2236–42.
57. Lymberis SC, Dewyngaert JK, Parhar P, et al. Prospective assessment of optimal individual position (prone versus supine) for breast radiotherapy: volumetric and dosimetric correlations in 100 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 84:902–9.

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

Titulo	Pregunta de Investigacion	Objetivos de la Investigacion	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
Beneficios de la radioterapia hipofraccionada en cáncer de mama en el hospital Edgardo Rebagliati Martins 2010-2017	¿Cuál es el beneficio de la Radioterapia hipofraccionada en los pacientes con cáncer de mama atendidas en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins entre el 2010-2017?	Objetivo General: Describir los beneficios de la Radioterapia hipofraccionada en los pacientes con cáncer de mama atendidas en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins entre el 2010-2017.	Descriptivo – observacional, retrospectivo y de corte transversal basado en revisión de historias clínicas	Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que han recibido tratamiento con Radioterapia Hipofraccionada en el Departamento de Radioterapia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo de enero 2010 a diciembre 2017.	Hoja de Registros (Ver Anexo N° 02).
		Objetivo Especifico: Determinar la supervivencia global, tasa de recaídas, sobrevida libre de enfermedad y la toxicidad de los pacientes con cáncer de mama que han sido tratadas con Radioterapia hipofraccionada en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins entre el 2010 a la actualidad.	Análisis descriptivo de la supervivencia global, tasa de recaídas, sobrevida libre de enfermedad y grado de toxicidad mediante porcentajes.	Lo datos serán introducidos en una base de datos en el programa SPSS. La descripción de los datos cualitativos: frecuencias absolutas y porcentajes; y los datos cuantitativos, serán analizados por el programa.	

2. Instrumento

I. DATOS GENERALES			
ficha n°			
h.c. n°			
edad		años	
fecha de inicio de tratamiento			
I. DIAGNOSTICO			
estadio clinico			
anatomia patologica			
tipo de luminal			
III. TRATAMINETO ONCOLOGICO			
tipo de cirugia			
tipo de quimioterapia		n° cursos	
tipo de radioterapia hipofraccionada		volumen a tratar	
		dosis	
		n° fracciones	
IV. DATOS EPIDEMIOLOGICOS			
sobrevida global	a los 3 años:		
	a los 5 años:		
tiempo libre de enfermedad			
tipo de recaida	locoregional:		
	distancia:		
V. TOXICIDAD			
toxicidad aguda			
grado de toxicidad aguda			
toxicidad cronica			