



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



TESIS DOCTORAL

**TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA EN PACIENTES DE EDAD
AVANZADA CON RADIOTERAPIA HIPOFRACCIONADA SEMANAL**

Autor: Min Zhao

Directores: Manuel Algara López, Javier Sanz Latiesas

Tutor: Ramon Maria Pujol Vallverdú

Universidad Autónoma de Barcelona

Departamento de Medicina

Facultad de Medicina

Programa de Doctorado en Medicina

2020

Agradecimientos

Esta tesis doctoral es el fruto de todos los profesionales que trabajan en el departamento de oncología radioterápica del Hospital del Mar de Barcelona, con sus trabajos y colaboraciones he podido tener la posibilidad de plantear e investigar el presente estudio. Deseo expresar mi agradecimiento más sincero a todos. No hubiese podido llegar a estos resultados de no haber sido por sus incondicionales ayudas.

En primer lugar, quiero agradecer a mi director el **Dr. Manuel Algara López**, por darme la oportunidad de realizar y brindarme todos los recursos y herramientas necesarios para llevar a cabo este trabajo, creer en mí y animarme para que concluyera esta investigación. Me da más confianza en mí misma con sus valiosas sugerencias y revisiones en esta tesis.

Destacar al **Dr. Javier Sanz Latiesas**, co-director de la tesis, por apoyarme y guiarme a través de cada una de las etapas de este proyecto. Me ha enseñado desde el principio de cada detalle, como buscar y recopilar los datos, me ha ayudado al análisis estadístico, y me orientado en la redacción de los artículos y la tesis. Gracias por su paciencia he podido profundizar los conocimientos de la radioterapia en aspectos clínicos y teóricos.

También me gustaría agradecer al **Dr. Ramon Maria Pujol Vallverdú**, mi tutor de la tesis. Por su generosidad al aceptarme en su Cátedra como Doctoranda, facilitarme los trámites y todo el apoyo para esta tesis.

A mi familia y a mi esposo, por estar siempre a mi lado. A pesar de haber venido sola a continuar mi estudio, jamás me he sentido así. Me siento más fuerte con sus palabras de apoyo y abrazos.

Gracias a todos.

Listado de Abreviaciones

AECC	Asociación Española Contra El Cáncer
CCAA	Comunidades Autónomas de España
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTV	Clinical Target Volume
EBCTCG	Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
GTV	Gross Tumor Volume
HER	Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano
HTA	Hipertensión arterial
LENT-SOMA	Late Effects Normal Tissue-Subjective, Objective, Management, Analytic
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
OCOG	Ontario Clinical Oncology Group
PTV	Planning Treatment Volume
QNA	Quimioterapia neoadyuvante

RE	Receptor de estrógeno
RP	Receptor de progesterona
RL	Recurrencia local
RT	Radioterapia
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group

Índice

RESUMEN.....	15
SUMMARY.....	19
1. INTRODUCCIÓN.....	23
1.1 EPIDEMIOLOGÍA.....	25
1.1.1 <i>Cáncer de mama en España</i>	26
1.2 CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA.....	27
1.2.1 <i>Clasificación por estadios</i>	27
1.2.2 <i>Clasificación histológica</i>	28
1.2.3 <i>Clasificación por subtipos moleculares</i>	30
1.3 TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA.....	31
1.3.1 <i>Cirugía</i>	32
1.3.2 <i>Tratamiento sistémico</i>	33
1.3.2.1 <i>Quimioterapia</i>	33
1.3.2.2 <i>Hormonoterapia en el cáncer de mama</i>	34
1.3.2.3 <i>Terapia dirigida en cáncer de mama</i>	35
1.3.3 <i>Radioterapia</i>	36
1.3.3.1 <i>Bases del fraccionamiento</i>	40
1.3.3.2 <i>Alteraciones del fraccionamiento</i>	42
1.3.3.3 <i>Hipofraccionamiento diario en el cáncer de mama</i>	43
1.4 EFECTOS SECUNDARIOS DE LA IRRADIACIÓN.....	47
1.4.1 <i>Toxicidad cutánea aguda</i>	47
1.4.2 <i>Toxicidad cutánea crónica</i>	49
1.4.3 <i>Toxicidad pulmonar</i>	51
1.4.4 <i>Toxicidad cardíaca</i>	51
1.5 RADIOTERAPIA PERSONALIZADA DEL CÁNCER DE MAMA.....	53
2.HIPÓTESIS	55
2.1 HIPÓTESIS PRIMARIA.....	57
2.2 HIPÓTESIS SECUNDARIA.....	57
3.OBJETIVOS	59
3.1 OBJETIVO PRIMARIO.....	61
3.2 OBJETIVO SECUNDARIO.....	61
4. MATERIALES Y MÉTODOS	63
4.1 <i>Diseño del estudio</i>	65
4.2 <i>Pacientes</i>	65

4.3	<i>Criterios de inclusión</i>	65
4.4	<i>Tratamiento</i>	68
4.5	<i>Evaluación y seguimiento</i>	70
4.6	<i>Análisis estadístico</i>	71
5.	RESULTADOS	73
5.1	RESULTADOS DEL PRIMER ESTUDIO	75
5.1.1	<i>Características de las pacientes</i>	75
5.1.1.1	Radioterapia	76
5.1.1.2	Tratamiento sistémico	78
5.1.2	<i>Resultados de Supervivencia</i>	79
5.1.2.1	Según estadio	84
5.1.2.2	Según grado de diferenciación	87
5.1.2.3	Según estado de los receptores hormonales	88
5.1.3	<i>Toxicidad cutánea aguda</i>	91
5.1.4	<i>Toxicidad cutánea crónica</i>	92
5.2	RESULTADOS DEL SEGUNDO ESTUDIO	93
5.2.1	<i>Características de las pacientes</i>	93
5.2.2	<i>Toxicidad cutánea aguda</i>	97
5.2.3	<i>Toxicidad cutánea crónica</i>	98
6.	DISCUSIÓN	103
6.1	CÁNCER DE MAMA, RADIOTERAPIA Y EDAD	105
6.2	RESULTADOS DEL HIPOFRACCIONAMIENTO SEMANAL	109
6.3	TOXICIDAD DEL HIPOFRACCIONAMIENTO SEMANAL	116
7.	CONCLUSIONES	123
8.	LINEAS DE FUTURO	127
9.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	131
10.	ANEXOS	145
10.1	PRIMER ARTÍCULO	147
10.2	SEGUNDO ARTÍCULO	159

Resumen

Objetivo: El objetivo del presente estudio es analizar los resultados de la radioterapia hipofraccionada semanal en pacientes de edad avanzada y comparar los resultados de dos esquemas de dosis diferentes a fin de encontrar el esquema más adecuado.

Material y métodos: Entre 1992 y 2016, se han incluido 486 pacientes de edad avanzada con patología concomitante o problemas sociofamiliares. Se realizó cirugía conservadora o mastectomía y luego irradiación hipofraccionada, administrando 6,25 Gy en 6 fracciones, una vez por semana, dosis total 37,5 Gy durante 6 semanas, a partir de agosto de 2012, con la intención de reducir la toxicidad crónica, se cambió el esquema de tratamiento a 6 fracciones de 5 Gy, dosis total 30 Gy. Para el análisis de la toxicidad a largo plazo se han podido reclutar 20 pacientes que recibieron 37,5 Gy y 27 pacientes que recibieron 30 Gy. La tolerancia a largo plazo se evaluó mediante las escalas CTCAE versión 5.0 para dermatitis, telangectasia, fibrosis y dolor de la mama irradiado, asimismo se realizó una medición objetiva de eritema, hiperpigmentación, elasticidad e hidratación de la piel mediante el sistema Multi-Skin-Center (MC750-B2; CK electronicGmbH).

Resultados: La probabilidad de supervivencia global a 5 años, de toda la serie, según el método de Kaplan-Meier ha sido del 74,2% \pm 2,3%; la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad del 90% \pm 1,6%; la supervivencia sin recaída local del 96,5% \pm 1% y la supervivencia causa específica del 90% \pm 1,6%. La dermatitis aguda fue leve (75,6% de los pacientes de grados I a III) y 30,6% tenía fibrosis crónica moderada. Después de un seguimiento promedio de 6 años, las pacientes tratadas con la dosis por fracción menor

(5 Gy x 6 sesiones) tuvieron una menor incidencia de dermatitis, telangectasia, fibrosis o dolor local. La disminución de la elasticidad medida por el sistema de sondas múltiples también fue menor con el fraccionamiento de 5 Gy. No se observaron diferencias en los otros parámetros objetivos.

Conclusiones: La radioterapia hipofraccionada semanal es una opción factible en pacientes con cáncer de mama y edad avanzada. Es una modalidad de tratamiento segura con resultados similares de supervivencia y control local en comparación con el fraccionamiento estándar, mientras que los efectos secundarios son aceptables. La irradiación semanal con dosis diarias de 5 Gy se tolera mejor que con dosis superiores.

Summary

Objective: The objective of this study is to analyze the results of weekly hypofractionated radiotherapy in elderly patients and to compare the results of two different dose schedules in order to find the most appropriate schedule.

Material and methods: Between 1992 and 2016, 486 elderly patients with concomitant pathology or socio-family problems were included. Conservative surgery or mastectomy and then hypofractionated irradiation were performed, administering 6.25 Gy in 6 fractions, once a week, total dose 37.5 Gy for 6 weeks, starting in August 2012, with the intention of reduce chronic toxicity, the treatment scheme was changed to 6 fractions of 5 Gy, total dose of 30 Gy. For the analysis of long-term toxicity, we have been able to recruit 20 patients who received 37.5 Gy and 27 patients who received 30 Gy. Long-term tolerance was evaluated using the CTCAE version 5.0 scales for dermatitis, telangectasia, fibrosis, and irradiated breast pain, as well as an objective measurement of erythema, hyperpigmentation, elasticity and hydration of the skin using the Multi-system. Skin-Center (MC750-B2; CK electro-nicGmbH).

Results: The 5-year overall survival probability of the entire series, according to the Kaplan-Meier method, was $74.2\% \pm 2.3\%$; the probability of disease-free survival was $90\% \pm 1.6\%$; local relapse-free survival was $96.5\% \pm 1\%$ and cause-specific survival was $90\% \pm 1.6\%$. Acute dermatitis was mild (75.6% of grade I to III patients) and 30.6% had moderate chronic fibrosis. After an average follow-up of 6 years, the patients treated with the dose per minor fraction (5 Gy x 6 sessions) had a lower incidence of dermitis,

telangiectasia, fibrosis or local pain. The decrease in elasticity measured by the multiple probe system was also less with the 5 Gy fractionation. No differences were observed in the other objective parameters.

Conclusions: weekly hypofractionated radiotherapy is a feasible option in patients with breast cancer and advanced age. It is a safe treatment modality with similar survival and local control results compared to standard fractionation, while the side effects are acceptable. Weekly irradiation with daily doses of 5 Gy is better tolerated than with higher doses.

1. Introducción

1.1 Epidemiología

El cáncer de mama es el tumor más frecuente en la mujer (Figura 1), en el 2018 se diagnosticaron más de 2 millones casos nuevos en el mundo, lo que representa el 24,2% de todos los casos de cáncer entre las mujeres y implica un verdadero problema de salud pública nivel mundial (1).

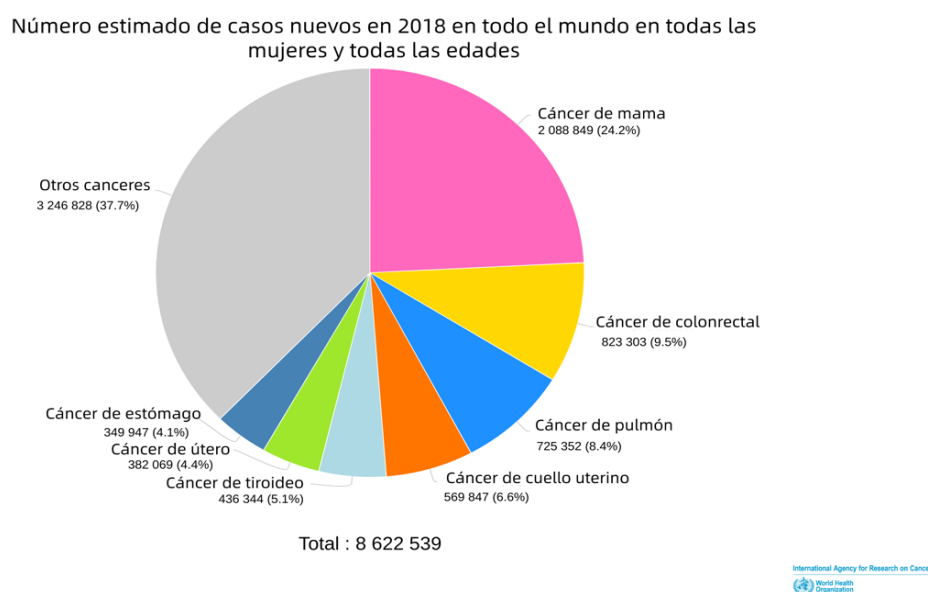


Figura 1: casos nuevos estimados de todos los cánceres entre las mujeres a nivel mundial. Fuente: Globocan 2018.

Las informaciones sobre la incidencia y la mortalidad por cáncer de mama son esenciales para planificar medidas de salud (Figura 2). El cáncer de mama ocupa el primer lugar en incidencia y mortalidad por cáncer en mujeres, si bien la incidencia es mayor en países desarrollados, mientras que la mortalidad es mayor en los países menos desarrollados (1). Para estimular la detección temprana y el tratamiento, se recomienda la educación de las mujeres en la aparición de síntomas.

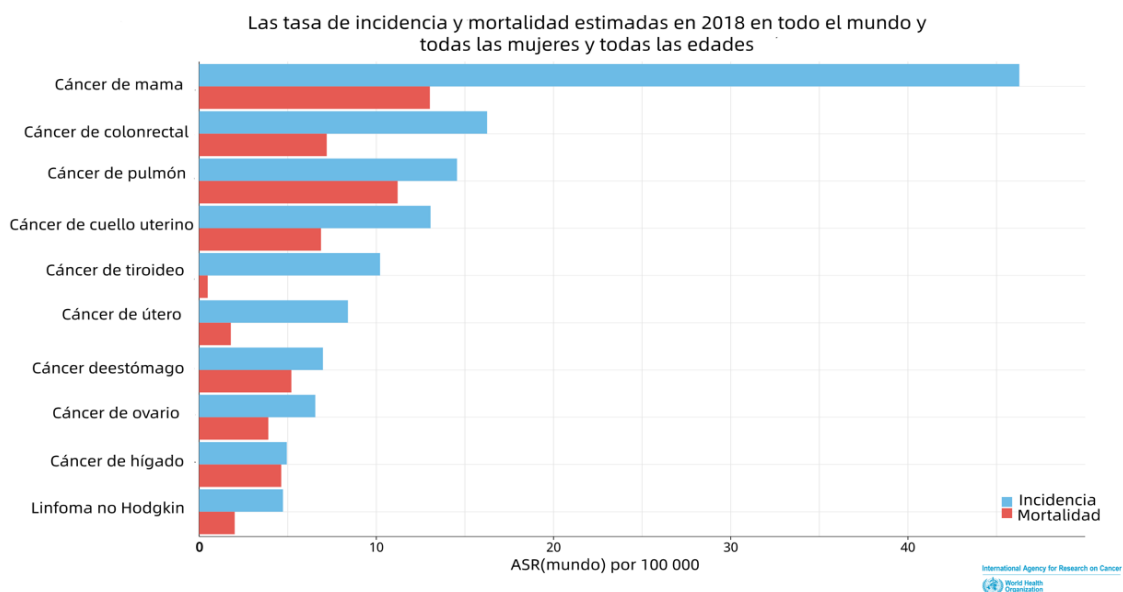


Figura 2: Tasas de incidencia y mortalidad estimadas entre las mujeres a nivel mundial

Fuente: Globocan 2018.

1.1.1 Cáncer de mama en España

Según el observatorio de cáncer de la AECC (2), en 2019 se estima que la incidencia de cáncer de mama son de 33.307 nuevos casos, es el tumor más frecuente en la mujer, lo que representa casi el 30% de todos los tumores del sexo femenino en nuestro país (Figura 3). La probabilidad de desarrollar un cáncer de mama durante toda su vida para una mujer española se sitúa en torno al 10%. En España, mientras que el número de casos y las tasas de incidencia aumentan lentamente (por el avance de la tecnología de detección precoz de la neoplasia y el envejecimiento de la población) (3), el número de muertes está estabilizado, por tanto la tasa de mortalidad desciende. La supervivencia por cáncer de mama ha mejorado notablemente en los últimos 20 años, anualmente se incrementa la supervivencia por este tumor un 1,4% (4), debido sobre todo a la detección precoz de esta

neoplasia, a las mejoras en las técnicas quirúrgicas, en los tratamientos sistémicos y en la radioterapia.

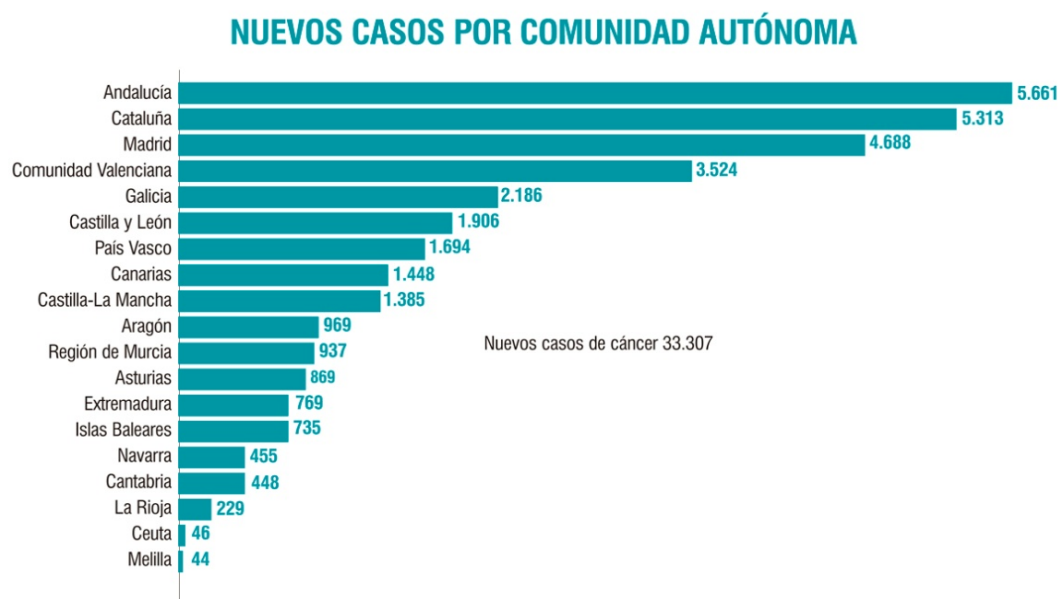


Figura 3: Datos de nuevos casos en 2019 de cáncer de mama por CCAA, según datos de la AECC. Fuente: observatorio aecc.

1.2 Clasificación del cáncer de mama

El conocimiento de la extensión tumoral, así como las características histológicas e intrínsecas del tumor ayudan a establecer un pronóstico y a definir el tratamiento más adecuado para cada caso en particular. Así, los cánceres de mama tienen una clasificación por estadios, otra histológica y otra por subtipos moleculares.

1.2.1 Clasificación por estadios

La base de esta clasificación es el tamaño del tumor (T), el estado de los ganglios axilares

(N) y la presencia o ausencia de metástasis a distancia (M). La estadificación muestra en la Figura 4.

Estadificación de Cáncer de Mama

Tamaño		Estadio	
T1	Tumor <2 cm o menos	I	T1N0M0
T2	Tumor entre 2 y 5 cm	IIA	T1N1M0/T2N0M0
T3	Tumor >5 cm	IIB	T2N1M0/T3N0M0
T4	Tumor de cualquier tamaño que se extienda a pared torácica	IIIA	T1N2M0/T2N2M0/T3N1M0
Nódulos		IIB	T4N0,1,2M0
N0	Ganglios axilares no palpables	IIIC	Cualquier T, N3M0
N1	Ganglios axilares móviles del lado del tumor	IV	Cualquier T y N, M1
N2	Ganglios axilares fijos en ausencia de metástasis		
N3	Metastásis a ganglios supra e infraclaviculares		
Metastásis			
M0	Ausencia de metástasis		
M1	Metastásis a distancia		
Mx	No se puede evaluar las metástasis		

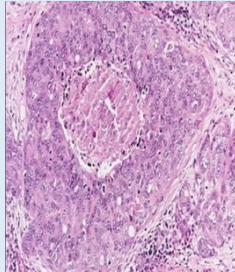
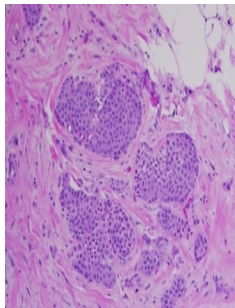
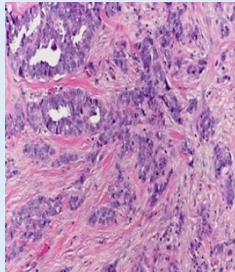
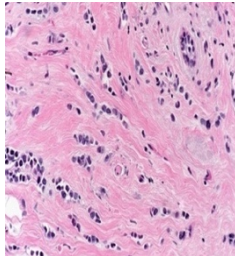
Figura 4: Estadificación de Cáncer de mama

Fuente: edición propia

1.2.2 Clasificación histológica

La clasificación histológica se realiza valorando las características histológicas como el grado de diferenciación. El tipo histológico más frecuente es el carcinoma ductal infiltrante, que representa el 65-85% de todos los tumores, le siguen en frecuencia el carcinoma lobulillar (9%), carcinoma medular (4%), mucinoso (3%) y otros menos frecuentes como el papilar o tubular (5). Cuando el tumor es no infiltrante se le denomina carcinoma *in situ*. En la Tabla 1 están resumidos los tumores no invasivos e invasivos más frecuentes.

Tabla 1: Los cánceres de mama no invasivos e invasivos más frecuentes

Grado de invasión	Tipo histológico	Subtipo histológico	Características	Imagen histológica
Lesión no invasiva	Carcinoma ductal <i>in situ</i>	Comedoniano Sólido Cribiforme Papilar Micropapilar	Es una proliferación clonal maligna de células epiteliales limitada a los conductos y lobulillos por la membrana basal, pueden diseminarse por todo el sistema ductal y producir lesiones extensas que afectan a todo un sector de la mama.	
	Carcinoma lobulillar <i>in situ</i>		Es una proliferación clonal de células dentro de los conductos y lobulillos que crecen con escasa cohesión entre ellos. En este tipo histológico se mantiene la arquitectura normal del lobulillo. Es un factor de riesgo para desarrollar carcinoma invasivo.	
Lesión invasiva	carcinoma ductal infiltrante	Ductal clásico/sin tipo especial Medular Papilar Tubular Mucinoso/coloide Metaplásico	Los carcinomas invasivos que aparecen en la monografía como carcificaciones sin densidades asociadas median habitualmente menos de 1cm de tamaño	
	Carcinoma lobulillar infiltrante		Forma con frecuencia masas irregulares y duras similares a otros cánceres, pero también puede presentar un patrón infiltrante difuso como desmoplasia mínima.	

Fuente: edición propia

Dentro de la histología, el grado de diferenciación es un factor importante para determinar el pronóstico de la paciente y ha demostrado el valor predictivo en la supervivencia (6), tal como se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2: Relación de grado de diferenciación con la sobrevida

Grado	Puntaje	Supervivencia a 5 años
Grado I (bien diferenciado)	3 a 5	86%
Grado II (moderadamente diferenciado)	6 a 7	70%
Grado III (pobrementemente diferenciado)	8 a 9	57%

Fuente: M, Auxiliadora et al. 2013 Cáncer de mama: características anatomopatológicas (7).

1.2.3 Clasificación por subtipos moleculares

En el año 2000, Perou (8) estudió los diferentes fenotipos y logró identificar cuatro subtipos moleculares del cáncer de mama que se clasifica por subtipos moleculares. Estos grupos son diferentes tanto en su pronóstico como en su tratamiento (9) (10) (11) (12).

Los biomarcadores predictivos proporcionan información sobre la probabilidad de beneficio terapéutico de un tratamiento específico (13). En la Tabla 3 se describen los subtipos moleculares, su relación con la expresión de los receptores y los tratamientos sistémicos indicados. Los subtipos luminales están asociados con un pronóstico más favorable, mientras que HER2 y los subtipos basales se asocian con tasas de recurrencia significativamente peores y disminución de la supervivencia global.

También se han identificado varios biomarcadores predictivos potenciales que pueden correlacionarse con la respuesta a la de RT (8) (14) (15).

Tabla 3: Relación entre subtipo tumoral, descripción patológica y opciones de tratamiento

Subtipo tumoral	Descripción	Tratamiento
Luminal A	RE + RP + HER 2 – KI 67 menor de 14%	Hormonoterapia (todos los casos) Quimioterapia(mayoría)
Luminal B	Luminal B+ HER – RE + HER 2 – KI 67 mayor de 14% RP +/-débil positivo	Hormonoterapia (todos los casos) Quimioterapia (mayoría)
	Luminal B + HER + RE+ HER 2+ Cualquier RP/cualquier K167	Hormonoterapia (todos los casos) Quimioterapia (mayoría) Terapia dirigida Anti HER2
HER 2+	No luminal HER 2+ RE y RP –	Terapia dirigida Anti-HER2 Quimioterapia
Triple negativo(ductal)	RE /RP – HER –	Quimioterapia

RE: Receptor de estrógenos RP: Receptor de progesterona
HER2: Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano
Ki67: tasa de crecimiento tumoral.

Fuente: M, Auxiliadora et al. 2013 Cáncer de mama: características anatomopatológicas (7).

1.3 Tratamiento del Cáncer de mama

El tratamiento de la neoplasia de mama contempla el tratamiento quirúrgico, radioterapia y tratamiento sistémico con quimioterapia, hormonoterapia y terapias dirigidas. La mejor estrategia terapéutica se decide en función de las características y extensión del tumor y de las características de la paciente (edad y morbilidades acompañantes).

1.3.1 Cirugía

La cirugía va desde la mastectomía radical hasta la tumorectomía, en ambas se realizará siempre linfadenectomía axilar homolateral, que en la mayoría de ocasiones podrá ser una biopsia selectiva del ganglio centinela. En los casos de tumor no infiltrante se obvia esta biopsia.

La mastectomía consiste en la extirpación total o parcial de uno o ambas mamas, se realiza en pacientes con un riesgo muy alto de recurrencia, la cirugía conservadora está contraindicada o la paciente lo elige por razones personales.

La tumorectomía consiste en la extirpación del tumor con un margen de seguridad dejando la mayor cantidad posible de mama normal. Es una buena opción para la mayoría de las mujeres con cáncer de mama en etapa temprana, es menos traumática y conserva la mayor parte de su mama sin afectar mucho la apariencia mamaria. Sin embargo, en la práctica totalidad de los casos necesitará radioterapia.

Los estudios comparativos entre mastectomía radical y tumorectomía con radioterapia complementaria, tras más de 20 años de seguimiento, han demostrado que no existen diferencias significativas ni en la supervivencia global ni en el control local tanto en el carcinoma invasivo como en el intraductal (16) (17) (18) (19). En estudios recientes (20) (21) (22) la terapéutica conservadora seguida de irradiación incluso tiene mejores resultados clínicos que la mastectomía radical. Por lo tanto, la cirugía conservadora debe ser la primera opción de tratamiento sin diferencias entre las diferentes variedades

histológicas cuando no hay contraindicaciones como la imposibilidad de realizar la radioterapia.

Linfadenectomía axilar: Es una cirugía radical de las cadenas linfáticas de la axila que incluye la extirpación de todo el tejido graso axilar. Está indicada en aquellos casos en los que se confirma histológicamente la presencia de malignidad en ganglios axilares, así como en los casos de ganglio centinela afecto. En las pacientes de edad avanzada de estadio temprano y sin ganglio palpable, puede obviarse la linfadenectomía ya que no hay evidencia que mejore la supervivencia (23) (24) y la linfadenectomía puede comprometer la calidad de vida de las pacientes (25).

1.3.2 Tratamiento sistémico

1.3.2.1 Quimioterapia

Los tumores de mama pueden diseminarse desde un punto temprano de su historia natural y alojarse en otros tejidos, donde permanecen las células sin ser detectadas y en cantidades bajas, llamadas células durmientes. La quimioterapia se ha diseñado para resolver este problema, ya que estas células son las responsables de la recaída a distancia de la enfermedad, que son causa de la muerte de muchas pacientes con cáncer de mama.

La quimioterapia adyuvante se administra después de la cirugía para eliminar las células cancerosas sueltas que pueden haber quedado o que se hayan propagado y que no pueden ser identificadas por pruebas de diagnóstico o la imagen. La quimioterapia se recomienda para pacientes con receptores hormonales negativos y con alto riesgo de recurrencia.

Entre las pacientes mayores con cáncer de mama se pretende obviar la quimioterapia, aunque cumplen el criterio de su uso (26) (27) dadas las comorbilidades que tienen, la administración de quimioterapia se realiza con más cautela en ellas.

La utilización de quimioterapia de forma concomitante con radioterapia no es habitual en el cáncer de mama debido a la toxicidad que presenta, especialmente cutánea.

Los fármacos quimioterápicos más utilizados son Antraciclinas, taxanos, 5-fluorouracilo (5-FU) o capecitabina, Ciclofosfamida y Carboplatino y como pasa con toda la quimioterapia, es más eficaz cuando se utilizan combinaciones de ellos.

1.3.2.2 Hormonoterapia en el cáncer de mama

La existencia de receptores hormonales en algunos tumores de mama se asocia con un mejor pronóstico y a la vez se asocia con la predicción de respuesta al tratamiento antiestrogénico.

El tamoxifeno fue el primer fármaco antiestrogénico utilizado. Diversos estudios han demostrado un beneficio en la reducción del riesgo de recidiva y de mortalidad por cáncer de mama, utilizando tamoxifeno como tratamiento complementario. Los fármacos antiestrogénicos de nueva generación como los inhibidores de la aromatasa han mostrado ser superiores a tamoxifeno en el tratamiento adyuvante de las mujeres postmenopausicas con receptores positivos. Los principales fármacos inhibidores de la aromatasa son

anastrozol, letrozol y exemestano. El mecanismo de acción se basa en impedir la síntesis de estrógenos en las suprarrenales y la grasa durante la postmenopausia.

Existe controversia en la concomitancia de estos fármacos con la radioterapia; sin embargo, diversos estudios han propuesto la administración simultánea de hormonas con radioterapia planteándose como una práctica cotidiana, tanto en el tratamiento primario como en la terapia complementaria.

1.3.2.3 Terapia dirigida en cáncer de mama

En los últimos años se han producido avances significativos en terapia molecular, estos avances han permitido desarrollar nuevas terapias que se conocen como dianas moleculares con el fin de resaltar su especificidad y su interferencia con zonas claves moleculares o blancos específicos, habitualmente proteínas, responsables del fenotipo tumoral, que juegan papeles críticos en el crecimiento y progresión tumoral.

Entre 25% a 30% de todas las pacientes de cáncer de mama presentan sobre-expresión de HER2 positivo (28), el Her 2 es un tipo de proteína en los superficies de las células cancerosas que promueve el crecimiento del tumor, lo que incrementa la agresividad de la neoplasia. Se han desarrollado los anticuerpos monoclonales que se unen a la proteína Her 2 en las células cancerosas que puede prevenir el crecimiento de las células. Los fármacos principales son trastuzumab y pertuzumab. La Her2 también conocido como cinasa, es un tipo de proteína que transmite señales, se han desarrollado medicamentos de inhibidores de cinasa como lapatinib, neratinib y tucatinib.

1.3.3 Radioterapia

La radioterapia tiene un papel importante en el tratamiento de tumores sólidos y muy especialmente en el cáncer de mama, teniendo un papel muy importante en cualquier estadio de esta enfermedad.

El flujo de trabajo de la radioterapia se inicia con la consulta al oncólogo radioterápico quien revisa la historia clínica, diagnóstico, estadificación de la enfermedad, evalúa la necesidad de exámenes adicionales y diseña el tratamiento. Para ello, se adquirirán imágenes digitales volumétricas de la región a tratar mediante una tomografía computerizada (TC). Se emplearán elementos de fijación estándar o personalizada para el posicionamiento e inmovilización durante la simulación y posterior tratamiento diario. Se toman las imágenes del posicionado de la paciente y se harán unas marcas cutáneas en la paciente para poder alinearla en la unidad de tratamiento.

El siguiente paso es la planificación de tratamiento, que consiste la delimitación de volúmenes a tratar y órganos de riesgo. Para visualizar mejor los volúmenes a tratar, en ocasiones, es necesario recurrir a otro tipo de imágenes, como RM o PET y, en otras ocasiones, es el cirujano el que ayuda en la delimitación de volúmenes dejando marcas radioopacas en el lecho tumoral (clips quirúrgicos). Se definen varios volúmenes, el GTV (Gross Tumor Volume) que se corresponde con el volumen tumoral macroscópico, el CTV (Clinical Target Volume) o volumen clínico que incluye al GTV con un margen para abarcar la enfermedad no visible y el PTV (Planning Target Volume) o volumen de planificación

que incluye al CTV más un margen que contemple los posibles movimientos y errores de posicionamiento. También se delimitarán los órganos de riesgo, que en el caso del cáncer de mama serán los pulmones, el corazón, la médula espinal, el esófago, el tiroides y en ocasiones el plexo braquial. Posteriormente se realizará el cálculo dosimétrico. Las imágenes de TC con las delimitaciones de los volúmenes de tratamiento y de los órganos de riesgo pasan al equipo de dosimetría y física para que definan las puertas de entrada de los haces radiactivos y la técnica a utilizar. La optimización del plan es un proceso iterativo y cooperativo entre el oncólogo radioterápico y el radiofísico hasta alcanzar el plan más adecuado para cada tratamiento.

El siguiente paso será el tratamiento. La paciente se posiciona en la misma posición en la que se realizó el TC. La verificación del posicionamiento se realiza mediante la comparación de las radiografías generadas a partir del TC de simulación con las tomadas cada día en el acelerador. La comparación de estas imágenes las hace un sistema sistema computarizado y propone una corrección de la posición que es verificada por el técnico o médico. Una vez comprobada la posición correcta, se realiza el tratamiento que suele durar unos minutos siendo controlado mediante un sistema de TV. El tratamiento implica recibir varias sesiones de irradiación por lo que la paciente será visitada cada semana por personal médico o de enfermería, para vigilar los efectos adversos agudos que puedan ocurrir. Finalizada la radioterapia, la paciente será visitada por su médico para evaluar la respuesta y la posible toxicidad tardía. El flujograma de la radioterapia se muestra en la Figura 5.

Flujograma de radioterapia



Figura 5: El flujograma de la radioterapia
Fuente: edición propia.

En los estadios precoces de carcinoma infiltrante, la radioterapia complementaria o adyuvante reduce la tasa de recidiva locorregional y mejora la supervivencia. Hasta hace algunos años el esquema más utilizado, para el tratamiento complementario del cáncer de mama después de la cirugía sea conservadora o radical, era el propuesto por el NSABP B-06 y otros grupos cooperativos (OCOG, RTOG, EORTC), que consiste en la administración de 45-50 Gy en 25 fracciones de 1,8 ó 2 Gy/día, 5 días a la semana, durante 33 días (29) (30). Dichos estudios demuestran que la incidencia de recidiva local es significativamente menor en el grupo de pacientes irradiadas, del orden de un 8-10% respecto a las no irradiadas en las que la recidiva local llegaba al 25%-35%, independientemente de otros factores asociados. Por ello es el tratamiento estándar después de la cirugía conservadora (31) consiguiendo un excelente resultado clínico tanto a nivel de curación como de estética. Lo mismo ocurre con las pacientes afectas de carcinoma in situ, la radioterapia adyuvante también debe realizarse sistemáticamente después de la tumorectomía (32).

En muchas ocasiones se realiza la denominada sobreimpresión o "boost", que consiste en la aplicación de una dosis adicional de radiación en el lecho tumoral, que, de forma clásica se administra en fracciones de 2 Gy hasta alcanzar una dosis total de 10 a 16 Gy (33). Con este aumento de dosis se consigue un mejor control local (34) (35). Debe recordarse que por cada cuatro recurrencias locales prevenidas se evita una muerte a 15 años (36).

En los casos de tumor localmente avanzado, tras la mastectomía, se requiere la irradiación de la pared torácica para los tumores pT3-T4 y si hay una afectación nodal axilar, sea cual

sea el número de ganglios linfáticos afectados (37). La dosis a la pared torácica debe ser la misma, entre 45 y 50 Gy al mismo fraccionamiento. El CTV debe incluir la cicatriz de mastectomía completa.

La irradiación de las áreas ganglionares es una parte importante de la irradiación del cáncer de mama. La irradiación axilar de todos los niveles se recomienda sólo si no hay disección quirúrgica axilar y existe afectación del ganglio linfático centinela, en caso de afectación axilar y linfadenectomía se recomienda únicamente la irradiación de la fosa supraclavicular y del nivel infraclavicular. La irradiación mamaria interna debe discutirse de forma individual, de acuerdo con la relación beneficio/riesgo (toxicidad cardíaca). La dosis y fraccionamiento a administrar son las anteriormente descritas.

1.3.3.1 Bases del fraccionamiento

Las primeras fórmulas matemáticas que relacionaban el tiempo global de tratamiento y la respuesta a la irradiación fueron las curvas de isoefecto en 1944 por Strandqvist (38), luego fue modificado por Cohen en 1949, pero para ambos el parámetro fundamental era el tiempo global de tratamiento, no incluían en sus cálculos el tamaño ni número de fracción administradas.

Ellis en 1969 estableció el modelo de la dosis nominal estándar NSD que contempla el isoefecto, el tiempo total de la irradiación y el número de fracciones (39). No tenía en cuenta el tamaño de la fracción y se subestimaban los efectos tardíos tras fracciones grandes. Se expresa por la siguiente ecuación:

$$DT=NSD \cdot T^{0,11} \cdot N^{0,24}$$

Desde entonces, la mayoría de las fórmulas que han surgido son modificaciones de esta, siendo la crítica principal que no establece diferencias entre los diferentes tumores o tejidos sanos.

Finalmente, en 1980, Fowler estableció el modelo lineal cuadrático, que es el más difundido actualmente gracias a su simplicidad y el ajuste con datos clínicos y biológicos disponibles. Siguiendo el mismo modelo se ha establecido el concepto de dosis biológica efectiva (BED) según la cual dos esquemas de tratamiento cumplen la equivalencia de la siguiente expresión:

$$BED= E/ \alpha = n \cdot d [1 + d/(\alpha/\beta)]$$

Con esta fórmula, podemos calcular si un esquema de radioterapia es equivalente con otro fraccionamiento distinto.

$$n_1 \cdot d_1 [1 + d_1/(\alpha/\beta)] = n_2 \cdot d_2 [1 + d_2/(\alpha/\beta)]$$

La dosis total de un tratamiento y el número de fracciones en que se divide su aplicación y el tipo de tumor (α/β) son factores fundamentales del efecto radioterápico. Una limitación de esta fórmula es que no incluye el tiempo de tratamiento, el fraccionamiento excesivo lleva a que el tiempo total de tratamiento se prolongue y a la repoblación de las células tumorales disminuyendo el control tumoral. La prolongación del tiempo total de tratamiento por suspensión de días de terapia por diferentes causas puede en algunos casos

disminuir el control tumoral.

1.3.3.2 Alteraciones del fraccionamiento

Se definen como alteraciones del fraccionamiento a todos aquellos esquemas que emplean una fracción diferente al estándar o clásico de 2 Gy, una fracción al día y 5 días por semana. Así podemos distinguir:

a) **Hiperfraccionamiento:** El fraccionamiento de una dosis inferior a 2 Gy y más de una fracción diaria con un periodo de descanso para permitir la recuperación del tejido sano, normalmente estimado en un mínimo de 6 h interfracción y sin aumento del tiempo total de tratamiento. La reducción de la dosis por fracción puede disminuir el riesgo de toxicidad tardía, a pesar de una mayor dosis total.

b) **Fraccionamiento acelerado:** existe una disminución del tiempo total de tratamiento con la intención de evitar el impacto de la repoblación tumoral durante la irradiación fraccionada, a cambio genera inconveniente de un mayor impacto en la respuesta aguda de los tejidos normales.

c) **Hiperfraccionamiento acelerado:** cuando se administran más de una fracción por día (de 1,2 hasta 1,5 Gy) en un periodo de tiempo más corto. Cuando se hace sin día de pausa se conoce como hiperfraccionamiento acelerado continuo.

d) **Hipofraccionamiento:** cuando se administra una dosis por fracción superior a la clásica de 2 Gy. El tiempo total se acorta y se aumenta la toxicidad, especialmente la tardía.

Este fraccionamiento constituye la base de la mayoría de los tratamientos paliativos en radioterapia.

e) **Hipofraccionamiento acelerado:** consiste en el empleo de dosis por fracción superior a 2 Gy en un periodo de tiempo inferior al que se administraría con fraccionamiento clásico. Actualmente constituye la base de muchos tratamientos adaptados de algunos tumores en función de su respuesta a la irradiación como el cáncer de mama.

f) **Dosis única:** se emplea habitualmente en tratamientos paliativos, técnicas intraoperatorias o en técnicas de radiocirugía. Su base biológica es bastante diferente de la dosis fraccionada.

1.3.3.3 Hipofraccionamiento diario en el cáncer de mama

Con el fraccionamiento estándar se consiguieron unos excelentes resultados tras cirugía conservadora (16) (17) (40) (41). Sin embargo, era un tratamiento poco cómodo, ya que implicaba acudir durante 5-7 semanas al centro hospitalario para recibir la sesión de radioterapia y en ocasiones este desplazamiento implicaba muchos kilómetros para las pacientes. Se están desarrollando programas de hipofraccionamiento diario con el fin de reducir el número de sesiones para aumentar el confort de las pacientes, especialmente en las pacientes ancianas (31).

Existe abundante experiencia en el tratamiento hipofraccionado diario en pacientes con cáncer de mama. En la Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas sobre la prueba de tamaño de fracción de radioterapia de cáncer de mama identificó cuatro ensayos

alearizados (tres del Reino Unido y uno canadiense) que informaron resultados de hipofraccionamiento a 10 años. A continuación, se revisan estos estudios.

En el estudio inglés START-P y START-A se ha comparado el esquema estándar de 50 Gy en 25 fracciones con esquema de hipofraccionamiento diario en 13 fracciones en 3 semanas en dos grupos. Tras un seguimiento aproximadamente de 10 años se ha confirmado que la radioterapia hipofraccionada apropiadamente dosificada es segura y efectiva para pacientes con cáncer de mama temprano. Los resultados apoyan el uso de 40 Gy en 15 fracciones (3 semanas), que ya ha sido adoptado por la mayoría de los centros como el estándar de la atención para las mujeres que requieren radioterapia adyuvante para el cáncer de mama invasivo en estadio precoz.

En el estudio de START-B, ha comparado el esquema estándar con el esquema de 40 Gy/15 fracciones de 2,67 Gy, el resultado demostró la efectividad del esquema hipofraccionado diario en el control local y tener menos toxicidad cutánea.

En el estudio de Whelan (33), ha demostrado en su estudio con más de 1.200 pacientes que recibieron 50 Gy en 25 fracciones o 42,5 Gy en 16 fracciones, tras un seguimiento de 10 años, no existen diferencias significativas en recidiva local(6,7% vs 6,2%), y se consigue un buen resultados estético(71,3% vs 69,8% respectivamente). La toxicidad aguda de 3 grado o superior fue sólo del 3% en cada grupo.

Las tasas de recaída tumoral local en estos ensayos se resumen en la Tabla 4. Los dos esquemas de dosis en START-P fueron de 13 fracciones que son isoefectivos con 50 Gy

en 25, Con base en los resultados del ensayo START-P, el nivel de dosis de 3,3 Gy (42,9 Gy) se redujo a 3,2 Gy (41,6 Gy) en START-A.

Tabla 4: Tasas de recaída local en cuatro ensayos aleatorios de la radioterapia hipofracionada después de la cirugía para el cáncer de mama temprano

Ensayo	Gy/fracción	Recaída local a	
		5 años (%)	10 años (%)
START-P (42) (43)	50/25	7,9(5,4-10,4)	12,1(8,8-15,5)
	42,9/13	7,1(5,4-10,4)	9,6(6,7-12,6)
	39/13	9,1(6,4-11,7)	14,8(11,2-18,3)
START-A (44)	50/25	3,4(2,3-5,1)	6,7(4,9-9,2)
	41,6/13	3,1(2,0-4,7)	5,6(4,1-7,8)
	39/13	4,4(3,1-6,2)	8,1(6,1-10,7)
START-B (45)	50/25	3,3(2,4-4,6)	5,2(2,7-5,2)
	40/15	1,9(1,2-3,0)	3,8(2,7-5,2)
Whelan (33)	50/25	3,2	6,7
	42,5/16	2,8	6,2

Un beneficio de la aplicación del hipofraccionamiento diario moderado es una menor tasa de dermatitis o de descamación húmeda, ya que se aplica una dosis total inferior y por tanto un equivalente biológico a fraccionamiento normal también menor. Esta diferencia refleja la insensibilidad relativa de las reacciones cutáneas agudas al tamaño de la fracción (46). No se ha sugerido ningún exceso de daño cardíaco después de la hipofraccionamiento en los ensayos START o Whelan, aunque el pequeño número de eventos cardíacos limita el poder de las comparaciones formales. En la práctica, el desafío es proteger el

corazón independientemente del régimen de radioterapia mediante la adopción de técnicas de respiración profunda mantenida u otra técnica de conservación del corazón.

Los resultados indican que no hay ventajas en términos de seguridad o efectividad de persistir con fracción estándar (2 Gy) en pacientes con cáncer de mama. Los programas de 15 ó 16 fracciones están reemplazando el esquema convencional de 25 fracciones como un tratamiento estándar de radioterapia complementario en un número creciente de países.

Población que se podría beneficiar con el hipofraccionamiento diario y sus ventajas

En el estudio de Whelan se incluyen mujeres mayores de 50 años con carcinoma invasivo pT1-2N0M tratadas mediante cirugía conservadora y en los estudios START los criterios fueron más amplios, sólo excluyen a las pacientes con reconstrucción mamaria inmediata o quimioterapia citotóxica simultánea prescrita. Eso implica que el hipofraccionamiento es adaptable a una gran población. Por ello, el esquema hipofraccionamiento se ha convertido en el estándar en un número creciente de países, especialmente en mujeres mayores de 50 años con tumores axilares negativos y progresivamente se ha ido extendiendo a todas las mujeres con cáncer de mama. Este programa es actualmente el estándar de atención para todas las pacientes con cáncer de mama del Reino Unido.

Cuando se necesita una dosis de refuerzo del lecho tumoral, en general se administran 13,5 Gy adicionales en cinco fracciones de 2,6.7 Gy, el equivalente a 14 Gy en siete fracciones de 2 Gy, suponiendo un α / β aproximado de 3 Gy.

1.4 Efectos secundarios de la irradiación

Los efectos secundarios son el resultado del daño que genera la irradiación a las células y los tejidos sanos cerca de la zona de tratamiento. Los signos y síntomas derivados de la irradiación de la mama están condicionados por diversos factores, como el volumen a tratar, la técnica de irradiación, la energía del haz, el fraccionamiento, la dosis total, así como los tratamientos sistémicos previos y/o concomitantes y las comorbidades de la paciente (47) (48). Los efectos secundarios frecuentes de la irradiación mamaria incluyen problemas cutáneos, fatiga, problemas pulmonares, cardíacos y en ocasiones molestias al tragar (irradiación ganglionar). Gracias a los avances tecnológicos, las mejoras en el cálculo dosimétrico y en la administración del tratamiento, la toxicidad radioinducida ha disminuido considerablemente (49).

1.4.1 Toxicidad cutánea aguda

La radiodermatitis es la toxicidad aguda más habitual y la que comporta mayor discomfort para las pacientes (50). La evolución habitual de la toxicidad cutánea de la mama durante el tratamiento suele oscilar entre eritema moderado-grave pudiendo ir acompañado de prurito, descamación seca e hiperpigmentación y, en algunos casos, en especial en las zonas más sensibles, descamación húmeda, que puede ir acompañada de infección, compromete la calidad de vida de las pacientes, que puede acarrear incomodidad, dolor, irritación, sensación de quemado y picazón, todo eso sería un factor añadido a causar la ansiedad durante el tratamiento del cáncer(51).

La toxicidad cutánea radioinducida ha sido ampliamente documentada e investigada pero, en la mayoría de casos, no existe una estandarización en la prevención y cuidados (52) (53). Para su evaluación se utilizan los los grados de las escalas CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) (54) y de la RTOG-EORTC que evalúan los cambios producidos en la piel en cuatro grados (55). Estos dos métodos de evaluaciones son subjetivos y pueden generar diferencias entre observadores. De tal forma, es necesario buscar un método objetivo para el análisis de la toxicidad cutánea (56) (57).

Existen alternativas mediante sistemas cuantitativos y objetivos. En el estudio de González y cols (58) analizaron el cambio de la microcirculación vascular cutánea en tiempo real mediante de flujometría doppler de láser antes y después de la irradiación. Demostraron una relación entre las alteraciones del flujo y la dosis, que se correlacionan con el grado de intensidad de la dermatitis en los primeros grados, que son precisamente los más difíciles de objetivar por las escalas, ya que los cambios visibles se observan, generalmente, durante 1-4 semanas después del comienzo de la irradiación, aunque el daño de la irradiación se produce inmediatamente la exposición a la radiación. La detección temprana del cambio potencialmente puede ser útil para tomar medidas preventivas adecuadas.

En trabajo similar se han encontrado correlaciones positivas entre instrumentos de medida no invasivos con las escalas subjetivas de valoración de la toxicidad aguda (59) (60).

1.4.2 Toxicidad cutánea crónica

Los efectos crónicos de la irradiación a nivel cutáneo incluyen hiperpigmentación, telan-gectasias, fibrosis subcutánea, edema y dolor local que presenta en el seguimiento ulterior y a largo plazo de las pacientes irradiadas (61).

El análisis de De Santis y cols (62), demostró que la diabetes, la admistración de quimio-terapia previa, las heterogeneridades en la distribución dosimétrica en la mama y el boost sobre el área tumoraltumoral son los factores que influyen la presentación de toxicidad crónica en el seguimiento tras la radioterapia hipofraccionada global de la mama. Tam-bién existe diversos estudios que descubrieron la corelación entre factor genómico con la presentación de toxicidad crónica cutánea radioinducida (63) (64) (65) (66) (67) (68).

Habitualmente se valora los cambios crónicos de la piel tras la irradiación con las escalas en cuatro grados de la RTOG y LENT-SOMA (ver Tabla 5). La escala LENT-SOMA su-pone una valoración más completa (69). Las dos escalas son valoraciones subjetivas lo que dificulta la comparación de resultados entre diferentes centros de estudio. Al igual que la radiodermatitis aguda existen estudios que han ensayado el uso de sistemas objetivos de valoración de la toxicidad crónica cutánea basados en sistemas de ultrasonidos (67).

Tabla 5: Clasificación de efectos adversos tardío RTOG/EORTC y LENT/SOMA

RTOG/EORTC			Grado I	Grado II	Grado III	Grado IV
Piel			Atrofia leve, cambio de pigmentación, alopecia leve	Atrofia disversa, telangectasia moderada, alopecia total	Atrofia marcada, telangectasia gruesa	Ulceración
Tejido subcutáneo			Induración leve (fibrosis), pérdida de grasa subcutánea	Fibrosis moderada pero asintomática, área de contractura leve, ≤10% reducción lineal	Induración severa y pérdida de tejido subcutáneo, ≥10% reducción lineal	Necrosis
LENT/SOMA			Grado I	Grado II	Grado III	Grado IV
Mama	Subjetivo	Dolor	Ocasional y mínimo, hipersensibilidad y prurito	Intermitente y tolerable	Persistente e intenso	Contumaz e insoporable
	Objetivo	Telangectasia	<1 cm ²	1-4 cm ²	> 4 cm ²	
		Fibrosis	Apenas palpable, aumento de densidad	Aumento de densidad y firmeza definitivo	Densidad, retracción y fijación muy marcada	
		Edema	Asintomática	Sintomática	Disfunción secundaria	
		Retracción, atrofia	10-25%	>25-40%	>40-75%	Toda la mama
		Úlcera	Solo epidérmico, <1 cm ²	Solo dérmico, > 1cm ²	Subcutáneo	Hueso expuesto, necrosis
		Linfedema, brazo circunferencia	2-4 cm aumento	>4-6 cm aumento	>6 cm aumento	Brazo inútil
Piel	Cambio de pigmentación		Transitorio, leve	Permanente, marcado	_____	_____

Fuente:edición propia

1.4.3 Toxicidad pulmonar

El pulmón homolateral y el corazón en el caso de mama izquierda son los órganos de riesgo más importantes. Gracias a los avances tecnológicos, las mejoras en el cálculo dosimétrico y en la administración del tratamiento, la toxicidad en estos órganos ha disminuido considerablemente (70).

El pulmón es el órgano de riesgo que se ve más comprometido con la radioterapia por cáncer de mama. El principal riesgo de radiación pulmonar es la neumonitis que puede ser aguda o tardía. No obstante, la exposición pulmonar relacionada con la radioterapia mamaria es menor y los casos de lesiones pulmonares inducidas por radiación son poco frecuentes. Existe una correlación entre el riesgo de neumonitis por radiación y el valor promedio del volumen pulmonar ipsilateral que recibe 20 Gy (V20 Gy) en pacientes tratadas por cáncer de mama. La incidencia de neumonía radioinducida es inferior al 1% para V20 Gy y inferior al 7% cuando se utilizan dos haces tangenciales (71)(72)(73).

1.4.4 Toxicidad cardíaca

Diversos estudios antiguos demostraron que la radioterapia de la mama o pared torácica izquierdas puede aumentar la morbilidad y mortalidad por enfermedad cardíaca isquémica (74) (75) (76). No obstante, estudios recientes han observado que con la tecnología moderna de radioterapia puede reducir la toxicidad cardíaca (77), incluso no hay diferencia entre la morbilidad de enfermedad cardiovascular entre las pacientes con irradiación de mama izquierda o mama derecha (78).

En el estudio de Sarah Darby (79), basado de los datos registrado en Suecia y Norruega desde el año 1958 a 2001, demostró que la incidencia de eventos de arteria coronaria aumenta linealmente en un 7,4% por cada aumento de 1 Gy en la dosis cardíaca media recibida. Del mismo modo, los autores franceses demostraron que cada Gy agregado a la dosis cardíaca media aumentaría el riesgo de cardiotoxicidad en un 4% (80). Por lo tanto, se ha desarrollado técnicas de irradiación con el fin de minimizar la dosis cardíaca administrada. Actualmente, el uso de radioterapia conformal 3D es una necesidad absoluta, ya que es capaz de reducir la dosis administrada al corazón y disminuir la mortalidad cardíaca, también es útil el uso la posición prono y la técnica inspiración profunda mantenida durante el tratamiento, con estas técnicas se puede lograr un descenso significativo de la dosis cardíaca (81).

Por otro lado, los factores de riesgo cardíaco preexistentes y el tratamiento sistémico también desempeñan un papel importante. Según estudios preclínicos (82) (83), el tratamiento molecular dirigido tiene efecto potencial sinérgico en la inducción de la muerte celular por la irradiación, consiguiéndose una radiosensibilización. La radiosensibilización o efecto sinérgico puede potenciar las respuestas en tumores localmente avanzados, pero también se pueden incrementar los efectos secundarios en los tejidos sanos y órganos críticos de su alrededor. Desde hace pocos años están emergiendo nuevos agentes en cáncer de mama con dianas específicas cuya relación ha sido revisada y actualizada por expertos de la ASCO (American Society of Clinical Oncology).

1.5 Radioterapia personalizada del cáncer de mama

Actualmente la RT está recomendada para todas las pacientes sometidas de cirugía conservadora (si no tienen contraindicación), incluso las pacientes de estadio temprano con nódulo negativo. Hasta ahora no hay evidencia suficiente para seleccionar las pacientes que pueden obviar la radioterapia. Los estudios no han tenido éxito al intentar identificar un grupo de bajo riesgo con una probabilidad tan baja de recaída local en la que la RT pueda omitirse razonablemente (84). No obstante, hay grupo de pacientes que se beneficián más de la radioterapia que otras.

Por otro lado, hemos entrado en una era en la que los marcadores moleculares, el perfil de expresión génica y otros indicadores de pronóstico molecular están siendo investigados como un medio de individualizar las terapias sistémicas adyuvantes, y este mismo enfoque debería aplicarse a la RT. El desafío ahora será aplicar biomarcadores identificados a los diferentes subtipos de cáncer de mama para predecir el resultado de RT utilizando técnicas ya utilizadas dentro de la clínica.

Una parte importante de la personalización es ofrecer a cada paciente el esquema de tratamiento más adecuado a su edad o estado vital, así la utilización de esquemas de radioterapia más cortos o semanales puede tener utilidad en pacientes mayores o con comorbilidades importantes.

2.Hipótesis

2.1 Hipótesis primaria

El tratamiento complementario de radioterapia mediante hipofraccionamiento semanal de 6,25 Gy x 6 sesiones obtiene unos resultados de control local con unos efectos secundarios aceptables y comparables al fraccionamiento estándar en pacientes con cáncer de mama de edad avanzada.

2.2 Hipótesis secundaria

El hipofraccionamiento semanal de 5 Gy x 6 sesiones tiene un mismo efecto de control local como el fraccionamiento de 6,25 Gy x 6 sesiones con una menor toxicidad tardía en pacientes con cáncer de mama de edad avanzada.

3.Objetivos

3.1 Objetivo primario

Averiguar si la irradiación complementaria con esquema hipofraccionado semanal de 6,25 Gy x 6 sesiones o 5 Gy x 6 sesiones son factibles en pacientes con cáncer de mama y de edad avanzada y tienen una toxicidad aceptable.

3.2 Objetivo secundario

Averiguar si la irradiación complementaria con el esquema hipofraccionado semanal de 5 Gy x 6 sesiones tiene una menor toxicidad cutánea que el fraccionamiento de 6,25 Gy x 6 sesiones en pacientes de edad avanzada.

4. Materiales y métodos

4.1 Diseño del estudio

Estudio retrospectivo que incluye las pacientes que, de forma asistencial, recibieron irradiación complementaria con esquemas hipofraccionados semanales en el Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital de Esperanza de Barcelona desde el año 1992 hasta el año 2016.

4.2 Pacientes

Primer estudio: Se han incluido 486 pacientes de edad avanzada con neoplasia de mama sin metástasis entre 1992 y 2016, todas ellas recibieron radioterapia con hipofraccionamiento semanal.

Segundo estudio: Se han podido reclutar 47 pacientes para comparar la toxicidad crónica de los dos esquemas radioterápicos semanales (6,25 Gy x 6 sesiones VS 5 Gy x 6 sesiones).

4.3 Criteios de inclusión

- Pacientes con cáncer de mama no metastásico de edad superior a 70 años, pacientes que no toleran el desplazamiento diario a nuestro centro de radioterapia, pacientes con enfermedades concomitantes o deterioro cognitivo según la escala de deterioro global GDS de 4 o superior (Tabla 6), problemas sociofamiliares, dificultad de movimiento o distancia alejada al centro de tratamiento (fuera del municipio, a más de 25 km).

-

- Se incluyeron las pacientes tras cirugía conservadora y tras mastectomía
- Se incluyen todas pacientes independientemente de su estatus inmunohistoquímico específico.

Tabla 6: Escala de deterioro global

ESCALA DE DETERIORO GLOBAL (GDS-FAST)

Estadio	Fase clínica	Características FAST	Comentarios
GDS 1. Ausencia de déficit cognitivo	Normal MEC: 30-35	Ausencia de déficit funcionales objetivos o subjetivos.	No hay deterioro cognitivo subjetivo ni objetivo
GDS 2. Déficit cognitivo muy leve	Normal para su edad. Olvido MEC: 25-30	Déficit funcional subjetivo	Quejas de pérdida de memoria en ubicación de objetos, nombres de personas, citas, etc. No se objetiva déficit en el examen clínico ni en su medio laboral o situaciones sociales. Hay pleno conocimiento y valoración de la sintomatología.
GDS 3. Déficit cognitivo leve	Deterioro límite MEC: 20-27	Déficit en tareas ocupacionales y sociales complejas y que generalmente lo observan familiares y amigos	Primeros defectos claros. Manifestación en una o más de estas áreas: <ul style="list-style-type: none"> • Haberse perdido en un lugar no familiar • Evidencia de rendimiento laboral pobre • Dificultad para recordar palabras y nombres • tras la lectura retiene escaso material • olvida la ubicación, pierde o coloca erróneamente objetos de valor • escasa capacidad para recordar a personas nuevas que ha conocido El déficit de concentración es evidente para el clínico en una entrevista exhaustiva. La negación como mecanismo de defensa, o el desconocimiento de los defectos, empieza a manifestarse. Los síntomas se acompañan de ansiedad leve moderada
GDS 4. Déficit cognitivo moderado	Enfermedad de Alzheimer leve MEC: 16-23	Déficits observables en tareas complejas como el control de los aspectos económicos personales o planificación de comidas cuando hay invitados	Defectos manifiestos en: <ul style="list-style-type: none"> • olvido de hechos cotidianos o recientes • déficit en el recuerdo de su historia personal • dificultad de concentración evidente en operaciones de resta de 7 en 7. • incapacidad para planificar viajes, finanzas o actividades complejas Frecuentemente no hay defectos en: <ul style="list-style-type: none"> • orientación en tiempo y persona • reconocimiento de caras y personas familiares • capacidad de viajar a lugares conocidos Labilidad afectiva Mecanismo de negación domina el cuadro
GDS 5. Déficit cognitivo moderadamente grave	Enfermedad de Alzheimer moderada MEC: 10-19	Decremento de la habilidad en escoger la ropa adecuada en cada estación del año o según las ocasiones	Necesita asistencia en determinadas tareas, no en el aseo ni en la comida, pero si para elegir su ropa Es incapaz de recordar aspectos importantes de su vida cotidiana (dirección, teléfono, nombres de familiares) Es frecuente cierta desorientación en tiempo o en lugar Dificultad para contar en orden inverso desde 40 de 4 en 4, o desde 20 de 2 en 2 Sabe su nombre y generalmente el de su esposa e hijos
GDS 6. Déficit cognitivo grave	Enfermedad de Alzheimer moderadamente grave MEC: 0-12	Decremento en la habilidad para vestirse, bañarse y lavarse; específicamente, pueden identificarse 5 subestadios siguientes: <ol style="list-style-type: none"> a) disminución de la habilidad de vestirse solo b) disminución de la habilidad para bañarse solo c) disminución de la habilidad para lavarse y arreglarse solo d) disminución de la continencia urinaria e) disminución de la continencia fecal 	Olvida a veces el nombre de su esposa de quien depende para vivir Retiene algunos datos del pasado Desorientación temporo espacial Dificultad para contar de 10 en 10 en orden inverso o directo Puede necesitar asistencia para actividades de la vida diaria Puede presentar incontinencia Recuerda su nombre y diferencia los familiares de los desconocidos Ritmo diurno frecuentemente alterado Presenta cambios de la personalidad y la afectividad (delirio, síntomas obsesivos, ansiedad, agitación o agresividad y abulia cognoscitiva)
GDS 7. Déficit cognitivo muy grave	Enfermedad de Alzheimer grave MEC: 0	Pérdida del habla y la capacidad motora Se especifican 6 subestadios: <ol style="list-style-type: none"> a) capacidad de habla limitada aproximadamente a 6 palabras b) capacidad de habla limitada a una única palabra c) pérdida de la capacidad para caminar solo sin ayuda d) pérdida de la capacidad para sentarse y levantarse sin ayuda e) pérdida de la capacidad para sonreír f) pérdida de la capacidad para mantener la cabeza erguida 	Perdida progresiva de todas las capacidades verbales Incontinencia urinaria Necesidad de asistencia a la higiene personal y alimentación Pérdida de funciones psicomotoras como la deambulacion Con frecuencia se observan signos neurológicos

Fuente: Global Deterioration Scale (GDS), Reisberg, 1982.

4.4 Tratamiento

Las pacientes con estadios I-II se sometieron a cirugía conservadora y linfadenectomía (o biopsia selectiva del ganglio centinela), y las pacientes con estadio III fueron sometidas a mastectomía radical y linfadenectomía. Los criterios para la selección de la cirugía inicial fueron los mismos que los utilizados para pacientes jóvenes. En pacientes con cirugía conservadora, los márgenes se consideraron positivos cuando el tumor alcanzó el punto de la muestra o eran inferiores a 3 mm.

Las pacientes recibieron irradiación semanal hipofraccionada dentro de los 2 meses posteriores a la cirugía. Las pacientes en función de la época y técnica disponible, fueron tratadas mediante una unidad de cobalto-60 o un acelerador lineal por medio de haces tangenciales y dosimetría en un plano, o haces conformados en 3D con dosimetría tridimensional o con técnicas de modulación de intensidad. Todas las pacientes fueron tratadas en posición supina, con abducción del brazo ipsilateral utilizando una inmovilización tipo cuna alfa (Figura 6).

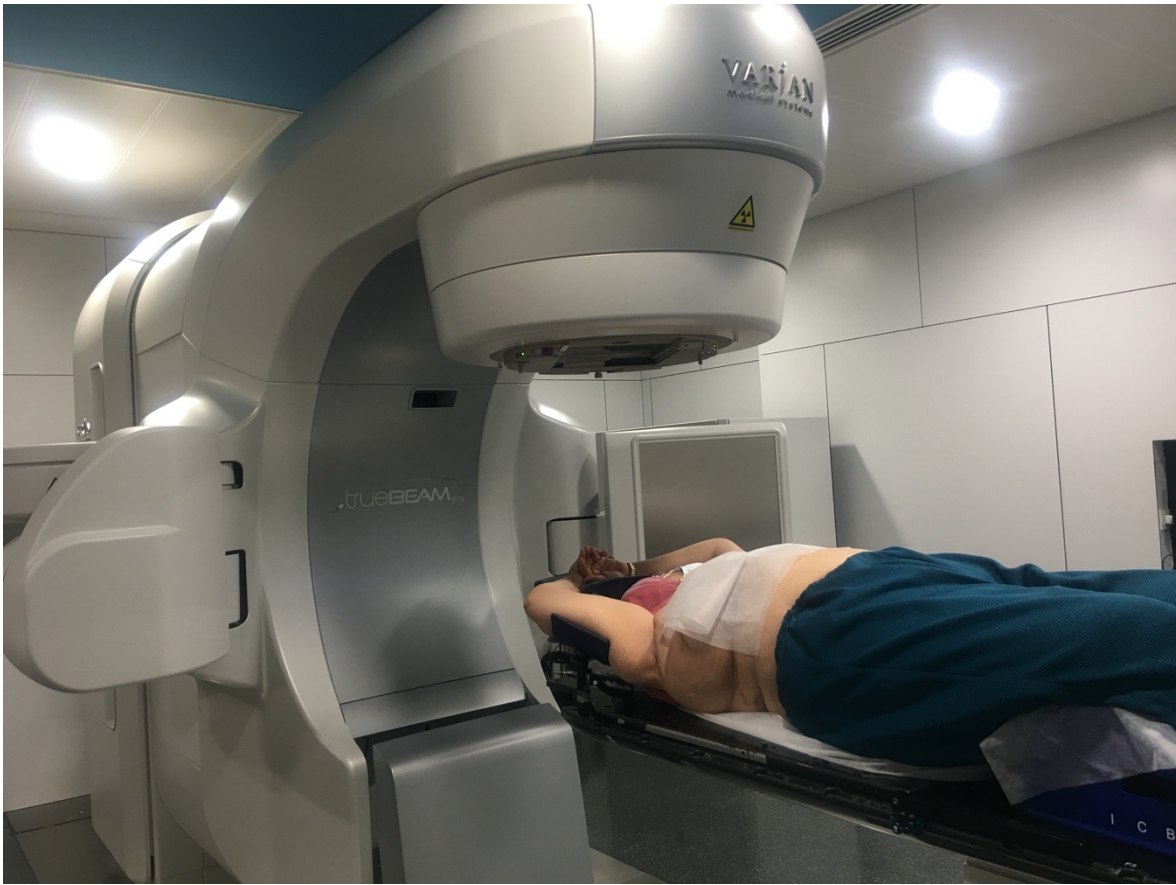


Figura 6: Imagen de tratamiento de una paciente con cáncer de mama.

El esquema de tratamiento consistió en la administración de 6 dosis diarias de 6,25 Gy una vez por semana hasta alcanzar una dosis total de 37,5 Gy hasta el año 2012 en que se redujo la dosis por fracción a 5 Gy con el objetivo de reducir los efectos secundarios cutáneos, hasta una dosis total de 30 Gy.

Las pacientes tratadas con cirugía conservadora o sólo biopsia recibieron irradiación en la mama y las pacientes mastectomizadas en la pared torácica. En pacientes con tumores

T4 tratados con electrones en la pared torácica se utilizó un bolus. Las pacientes con margen quirúrgico positivo recibían una sobreimpresión en el lecho tumoral de 1 ó 2 dosis semanales, este volumen se definió mediante los clips quirúrgicos y un margen adicional de 15 mm en todas las direcciones para obtener el PTV.

La fosa supraclavicular y el nivel III axilar se irradiaron en función de la afectación ganglionar, siempre en casos de N2 y en pacientes con afectación de N1 tratados en el período de 2008 a 2016 de acuerdo con el protocolo asistencial del Servicio y con los datos publicados de evidencia (85).

4.5 Evaluación y seguimiento

Primer estudio: Todas las pacientes fueron evaluadas semanalmente después de la sesión para determinar la tolerancia y se sometieron a control de toxicidad local aguda y crónica de acuerdo con la escala RTOG o los criterios de terminología común para eventos adversos v 4.0 (CTCAE), lo que indica un tratamiento de apoyo cuando sea necesario. Las pacientes fueron seguidas periódicamente después del final del tratamiento, a un mes, 6 meses, y posteriormente al menos una vez al año.

Segundo estudio: Se pudo reclutar a 47 pacientes con más de un año de seguimiento que habían recibido fracciones de 6,25 Gy (Grupo A) o de 5 Gy (Grupo B). Estas pacientes realizaron una evaluación objetiva del estado de la piel. Se utilizó el sistema Multi-Skin-Center (MC750-B2; CK electronicGmbH) (Figura 7 a) y se evaluaron los parámetros de pigmentación (eritema y melanina), hidratación y elasticidad. Se compararon las medidas

sobre la mama afecta con la mama contralateral sana (Figura 7 b). Las medidas de los parámetros cutáneos se midieron dos veces en los cuatro cuadrantes de ambas mamas y se calculó el promedio de los resultados. Asimismo, se evaluó la tolerancia y efectos secundarios a largo plazo mediante escalas clínicas de evaluación de la toxicidad crónica según la CTCAE versión 5.0. También se registraron, la presencia de enfermedades concomitantes (HTA, cardiopatía, diabetes, hipercolesteremia) y se valoró su impacto en la incidencia de toxicidad crónica.



Figura 7: a-Multi-Skin-Center (MC750-B2; CK electronicGmbH, con las cuatro sondas.
b-Medición de la elasticidad con la sonda.

4.6 Análisis estadístico

Se realizó el análisis estadístico mediante el paquete informático SPSS v22 (IBM SPSS, Chicago, IL). La descripción de las variables cuantitativas se ha realizado mediante el cálculo de la media y la desviación estándar, y de las variables categóricas con la distribución de frecuencias. Para las comparaciones entre variable cuantitativas se utilizó la

prueba de la T de Student o de la U de Man-Whitney cuando fue necesario y para la comparación entre variables categóricas la prueba de Chi cuadrado o la exacta de Fisher. Las probabilidades de supervivencia global, supervivencia causa específica, supervivencia libre de enfermedad, supervivencia libre de recaída local y supervivencia libre de metástasis se calcularon con el método de Kaplan-Meier y las comparaciones se realizaron mediante la prueba de log-rank. Se estableció un nivel de significación del 5%.

Las pacientes fueron incluidas siguiendo los principios éticos para investigación médica según la declaración de Helsinki y se obtuvo un consentimiento informado de todas las pacientes.

5. Resultados

5.1 Resultados del primer estudio

5.1.1 Características de las pacientes

Se han incluido 486 pacientes entre 1992 y 2016. La edad media fue $79\pm 6,5$ años (extremos 58-97 años). El 49,4% de los casos tenían neoplasia de mama derecha y el 50,6% izquierda. El 78,6% de pacientes fueron sometidas a cirugía conservadora (73,3% tumorectomía y 5,3% cuadrantectomía), 20% a mastectomía, 0,4% a linfadenectomía y 0,6% se practicó sólo biopsia por patología asociada que contraindicaba la intervención o bien ocasionalmente por la negativa de la paciente a ser intervenida. Las características de las pacientes se presenta en la Tabla 7.

Tabla 7: Características de las pacientes del primer estudio.

		n	%
Estadio	I	187	38,5
	II	182	37,4
	III	80	16,5
	IV	5	1
	<i>In situ</i>	11	2,3
	Recidiva	10	2
	Desconocido	11	2,3
Grado	1	85	17,5
	2	218	44,8
	3	100	20,5
	Desconocido	83	17
Tipo de cirugía	Conservadora	382	78,6
	Mastectomía	97	20
	Otros	7	1,4
Tratamiento antiestrogénico	Sí	382	78,7
	No	104	21,3
Quimioterapia	Sí	65	13,4
	No	421	86,6

5.1.1.1 Radioterapia

Las pacientes tratadas desde el año 1992 hasta el 2004, en un 13,4% de los casos fueron irradiadas mediante fotones 1,25 MV de una unidad de Cobalto-60 (65 pacientes), y a partir del año 1998 los tratamientos se realizaron con el acelerador lineal de forma que el 69,3% de los casos fueron tratados con fotones de 6MV (337 pacientes). De las pacientes mastectomizadas, el 17,3% fueron tratadas con electrones (84 pacientes), el resto con

fotones. Todas las pacientes recibieron irradiación hipofraccionada semanal durante los 2,2 (1-3) meses posteriores a la intervención quirúrgica en las pacientes sin quimioterapia, y 4,5 (2,5-4,6) meses posteriores a la intervención quirúrgica a las pacientes con quimioterapia adyuvante, en las cual el 90,7% de pacientes recibieron fraccionamiento de 6,25 Gy/día, el 9,3% a 5 Gy/día (Tabla 8). Las pacientes con cirugía conservadora o no cirugía (80%) recibieron irradiación a la mama, las pacientes mastectomizadas en la pared torácica (20%) y en un 15% de pacientes se irradió la fosa supraclavicular en función de la afectación ganglionar y en un solo caso se irradió el ápex axilar. El 80,7% recibieron un total de 6 sesiones y en los casos de cirugía conservadora que presentaban márgenes justos o afectados (17,5%) recibieron 1-2 sesiones más sobre el lecho tumoral, 7,2% de pacientes recibieron 1 sesión de sobreimpresión y el 10,3%, dos sesiones. Nueve pacientes no completaron el tratamiento por intolerancia u otras enfermedades, una paciente recibió 4 sesiones y 8 pacientes 5 sesiones

Tabla 8: Esquema del tratamiento

		n	%
Medio de irradiación	1,25 MV fotones	65	13,4
	6 MV fotones	337	69,3
	Electrones	84	17,3
Dosis Gy	6,25	441	90,7
	5	45	9,3
Sesiones	6	392	80,7
	7	35	7,2
	8	50	10,3
	5	8	1,6
	4	1	0,2
Volumen	Mama	389	80
	Pared torácica	97	20
Irradiación áreas ganglionares	Sí	73	15
	No	413	85

5.1.1.2 Tratamiento sistémico

El tratamiento antiestrogénico se empleó en el 78,7% de los casos (Tabla 7), entre ellas el 57,8% fue tratados con inhibidores de aromatasa (letrozol 46,5%, anastrozol 17,4% exemestano 1,3%), 20,7% con tamoxifeno y 11,3% tratamiento alternado. El 13,4% de las pacientes sometidas a quimioterapia pre o postoperatoria, los fármacos empleados por orden de frecuencia fueron esquemas con antraciclinas, taxanos o en los primeros casos CMF.

5.1.2 Resultados de Supervivencia

Tras un seguimiento medio de 51 meses (máximo 163 meses), el estado de las pacientes se muestra en la Tabla 8, tal como la causa de mortalidad más frecuente fue la no relacionada con la neoplasia (19,5%).

Tabla 9: Estado de las pacientes

Estado	n	%
Libre de enfermedad	341	70,2
Fallecidas por progresión	45	9,3
Fallecidas por otra enfermedad	95	19,5
Desconocido	5	1

La probabilidad de supervivencia global a 5 años según el método de Kaplan Meier es del 74,2%±2,3%, la de supervivencia causa específica del 90%±1,6%, la de supervivencia libre de recidiva local del 96,5%±1% y la de supervivencia libre de metástasis es del 90%±1,6%, todas se muestran en las figuras 8, 9, 10 y 11 respectivamente.

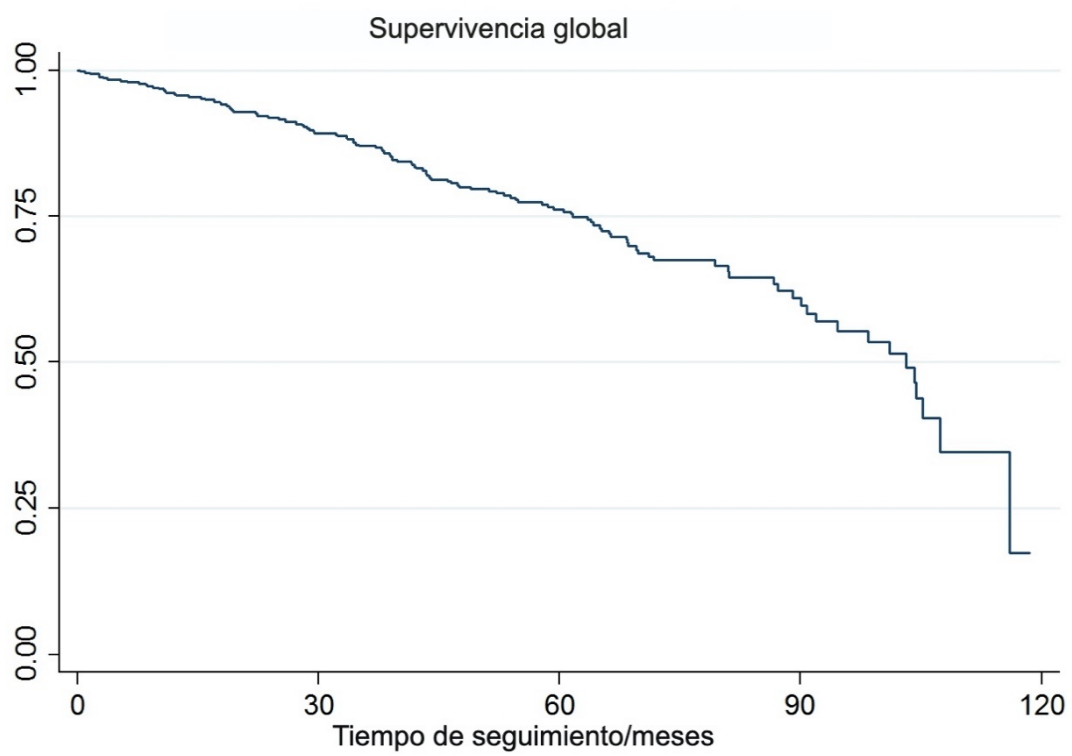


Figura 8: Curva de probabilidad de supervivencia global estimada según el método de Kaplan-Meier.

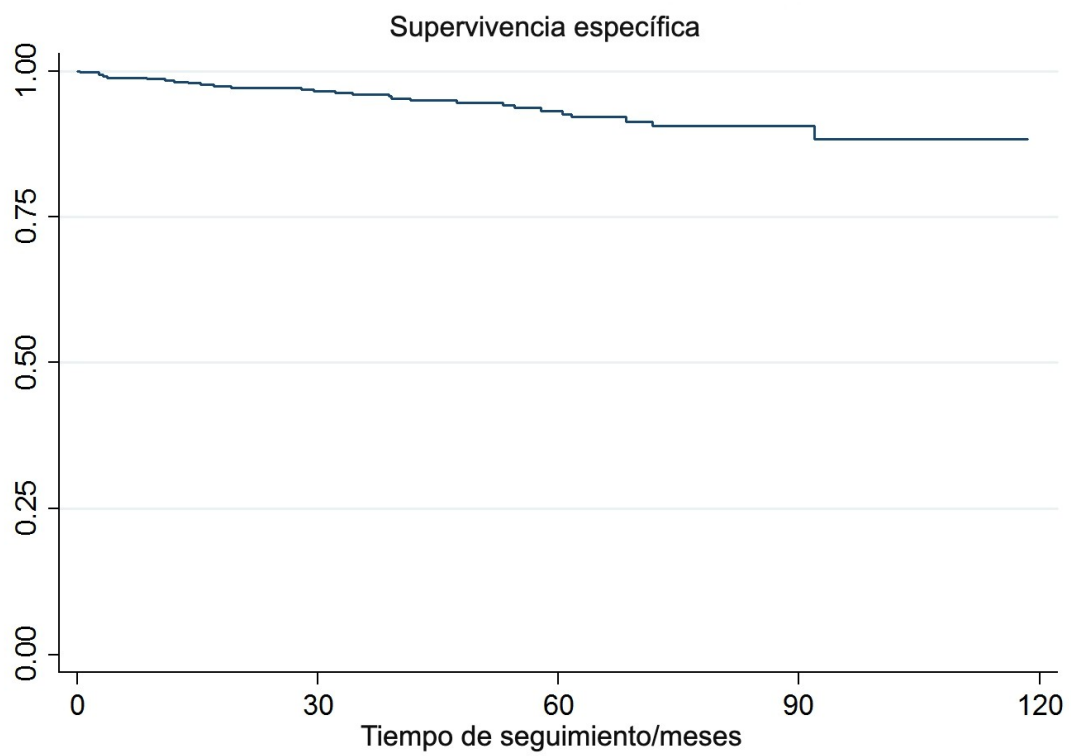


Figura 9: Curva de probabilidad de supervivencia causa específica estimada según el método de Kaplan-Meier.

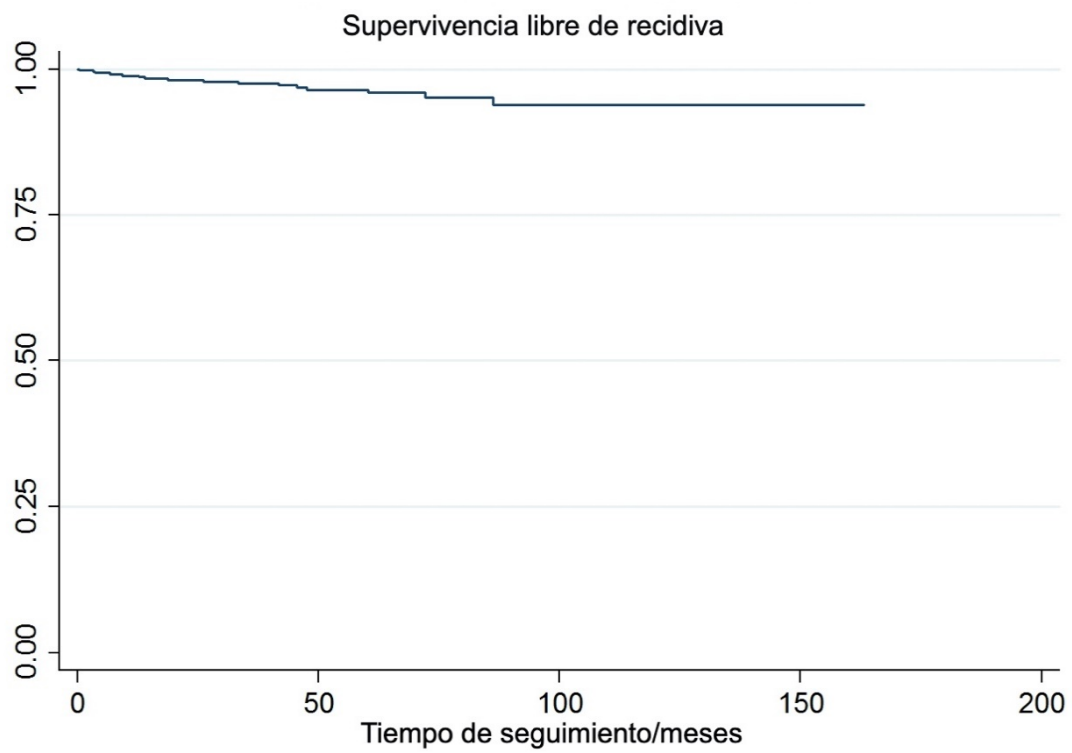


Figura 10: Curva de probabilidad de supervivencia libre de recidiva local estimada según el método de Kaplan-Meier.

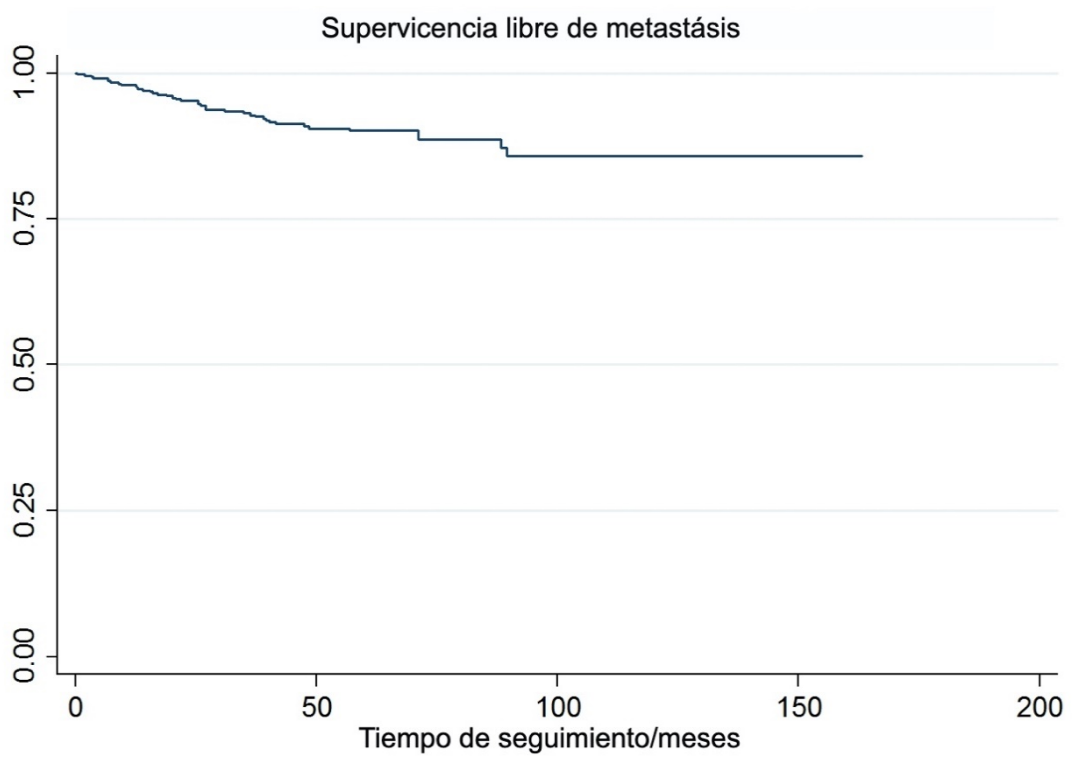


Figura 11: Curva de probabilidad de supervivencia libre de metástasis estimada según el método de Kaplan-Meier.

A continuación, se exponen los resultados de probabilidad de supervivencia en función de diversos factores

5.1.2.1 Según estadio

La probabilidad de supervivencia global estimada a 5 años según el método de Kaplan-Meier es de $79,4\% \pm 3,7\%$ para las pacientes de estadio I, $76,3\% \pm 3,5\%$ para las pacientes de estadio II, $58,2\% \pm 6,2\%$ para las pacientes de estadio III siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,0073$). (Figura 12). Únicamente aparecieron 16 recidivas locales. La probabilidad de supervivencia libre de recidiva local estimada para los mismos grupos es de $99,2\% \pm 0,8\%$, $97,5\% \pm 1,3\%$, $93,1\% \pm 3,6\%$ respectivamente, siendo estadísticamente significativa ($p < 0,001$). (Figura 13).

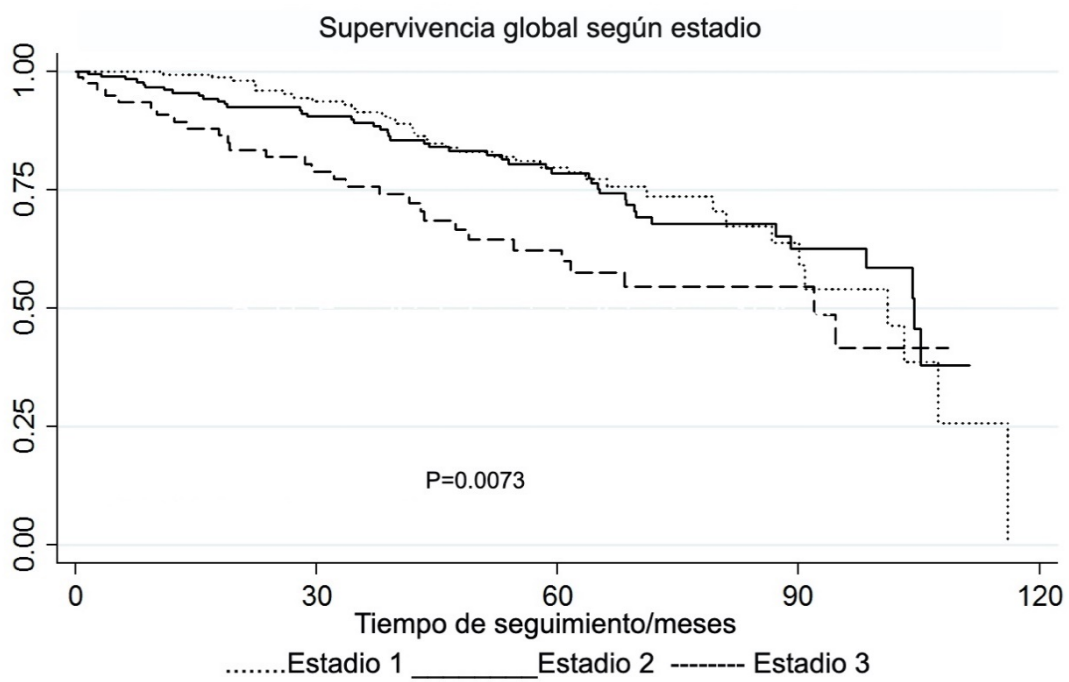


Figura 12: Curvas de probabilidad de supervivencia global estimada por estadios según el método de Kaplan Meier.

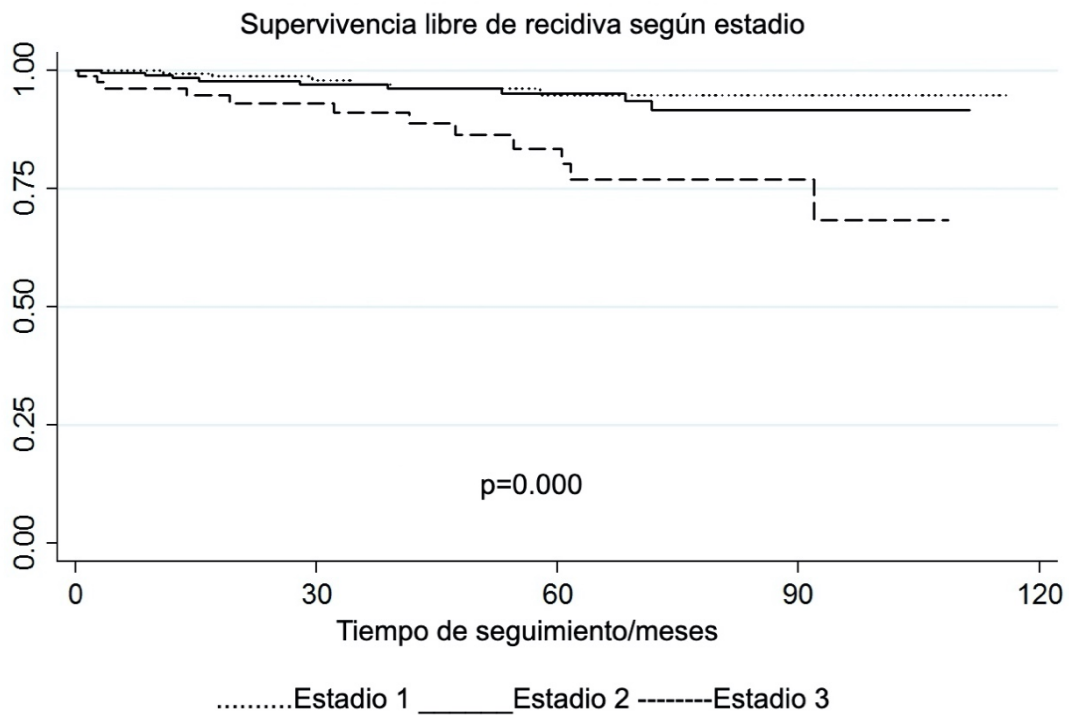


Figura 13: Curvas de probabilidad de supervivencia libre de recidiva local estimada por estadios según el método de Kaplan Meier.

5.1.2.2 Según grado de diferenciación

La supervivencia global en función del grado de diferenciación a 5 años es $83\% \pm 4,7\%$ para las pacientes de grado 1; $77,4\% \pm 3,3\%$ para las pacientes de grado 2; $68,6\% \pm 5,4\%$ para las pacientes de grado 3 y estas diferencias también son estadísticamente significativas ($p=0,0141$) (Figura 14). Lo mismo ocurre para la supervivencia libre de recidiva local, que es de $98,3\% \pm 21,7\%$, $92,3\% \pm 2,2\%$, $85,1\% \pm 4,2\%$ respectivamente, siendo también estadísticamente significativa ($p=0,023$). Las pacientes con un grado I tienen mejor supervivencia que las de grado III (Figura 15).

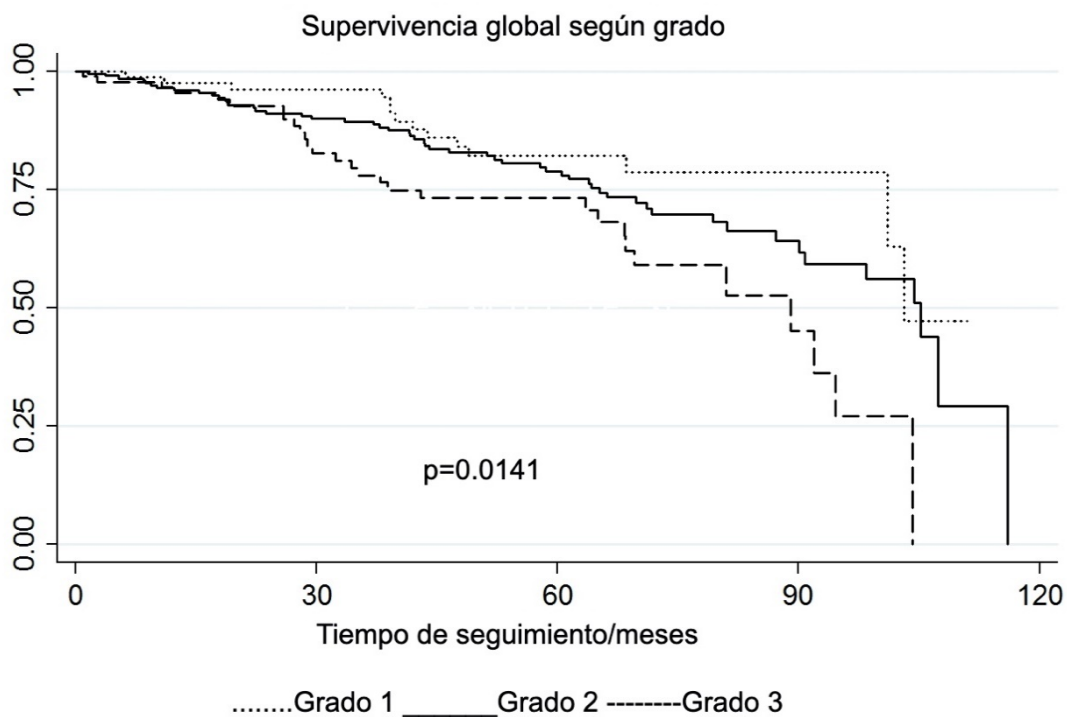


Figura 14: Curvas de probabilidad de supervivencia global estimadas por grado histológico según el método de Kaplan Meier.

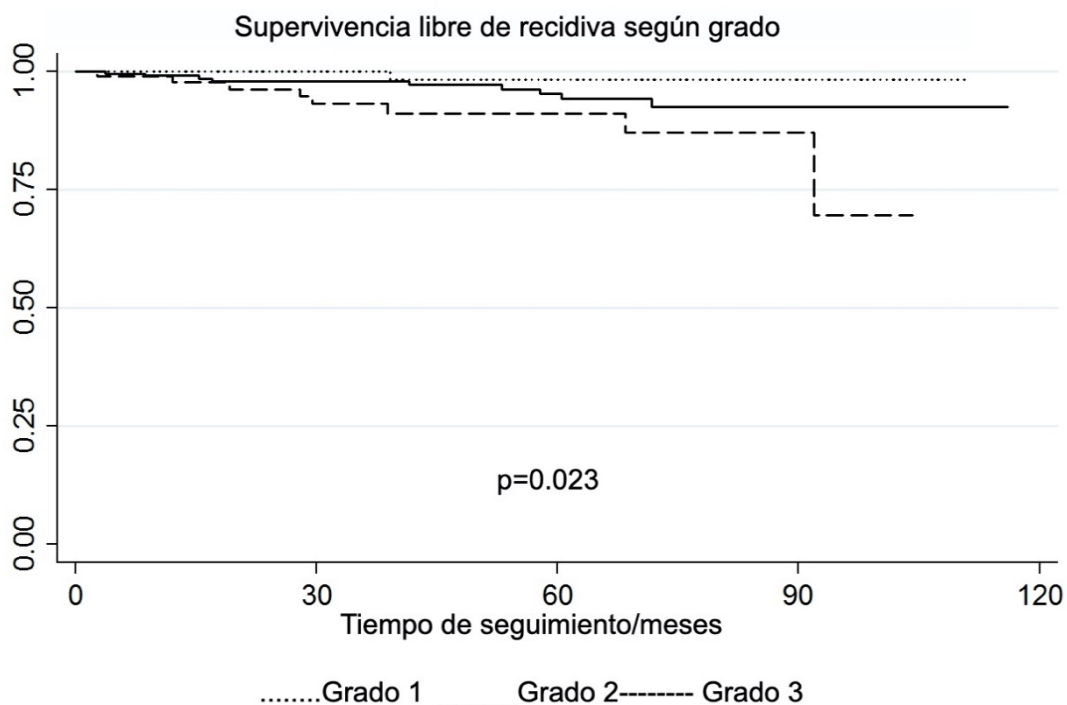


Figura 15: Curva de probabilidad de supervivencia libre de recidiva estimada por grado histológico según el método de Kaplan Meier.

5.1.2.3 Según estado de los receptores hormonales

Los resultados de supervivencia en función de la positividad o no de los receptores estrogénicos también fue significativa: la supervivencia global fue de $77\% \pm 3\%$ para las pacientes con receptor de estrógeno positivo, $70,6\% \pm 7,2\%$ para las pacientes con receptor negativo ($p=0,034$). (ver Figura 16). La supervivencia libre de recidiva para los mismos grupos es de $96,3\% \pm 3\%$, $85,6\% \pm 2,7\%$ respectivamente y es estadísticamente significativo ($p=0,001$). (ver Figura 17).

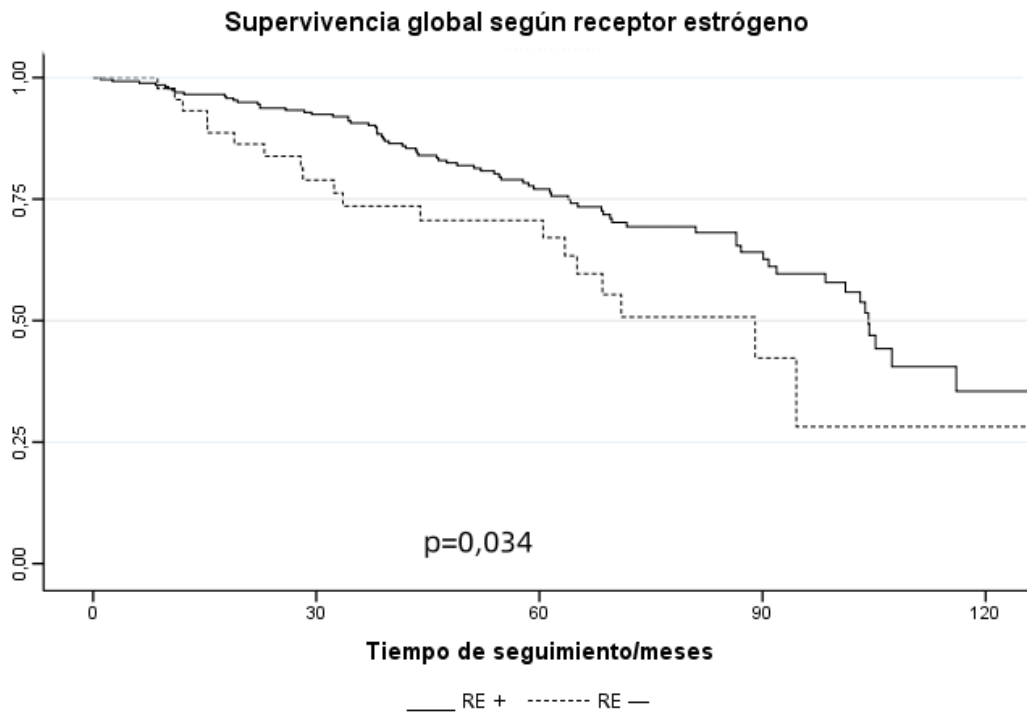


Figura 16: Curva de probabilidad de supervivencia global por receptor estrógeno según el método de Kaplan Meier.

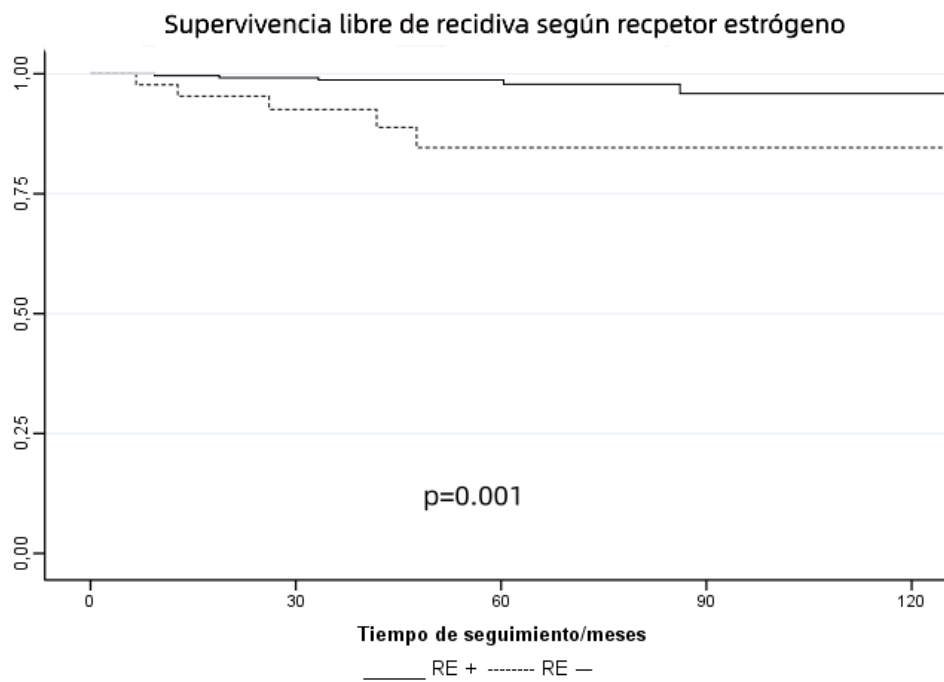


Figura 17: Curva de probabilidad de supervivencia libre de recidiva por receptor estrógeno según el método de Kaplan Meier.

5.1.3 Toxicidad cutánea aguda

En cuanto a la toxicidad aguda, presentaron dermatitis el 74,5% de las pacientes, entre ellas, el 52% en grado I, 34,3% en grado II, 13,6% en grado III (Figura 18 a y b). Habitualmente los casos de dermatitis aguda se resolvieron con el tratamiento hidratante tópico habitual.

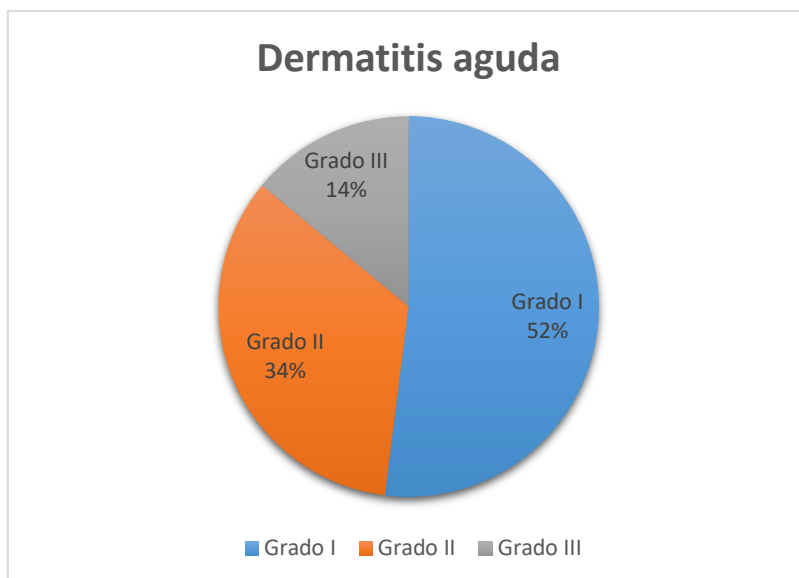
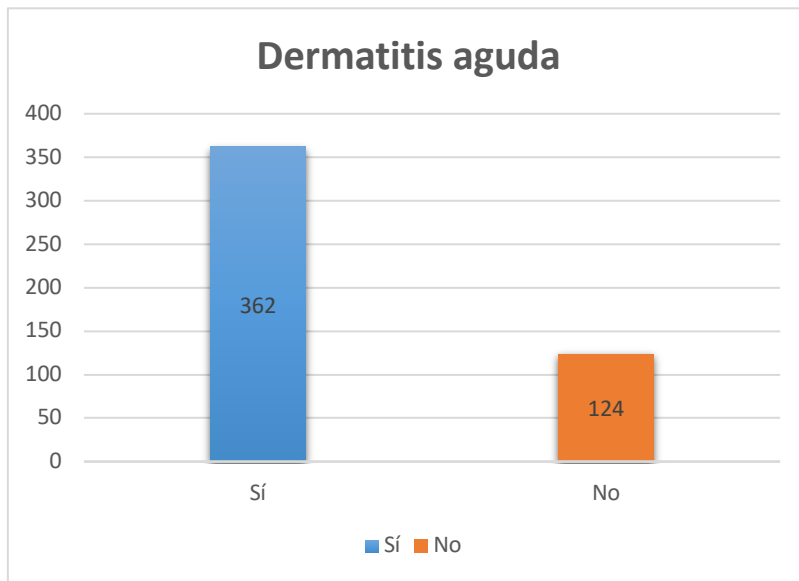
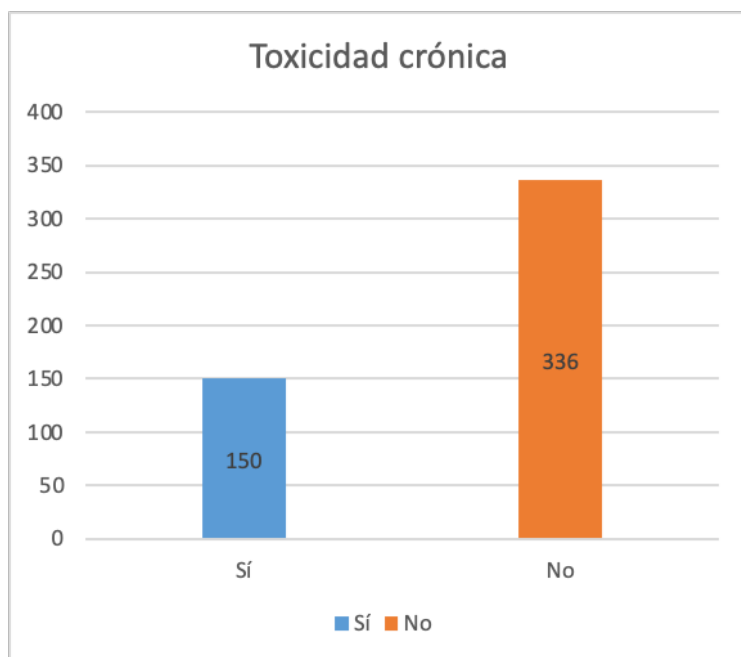


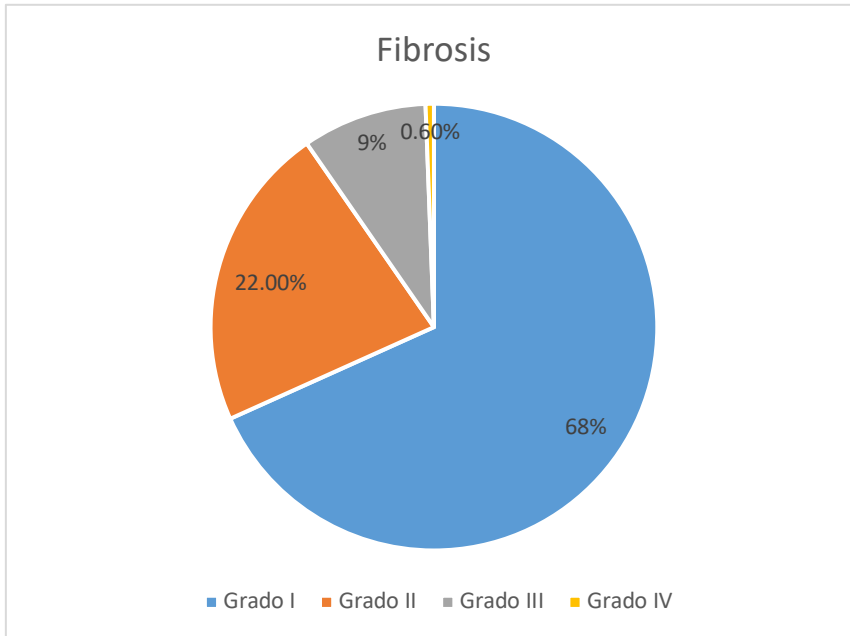
Figura 18: Toxicidad cutánea aguda (a) y sus grados (8b).

5.1.4 Toxicidad cutánea crónica

Entre 30,9% de las pacientes presentaron toxicidad crónica (Fig 19 a y b). Entre ellas, el 88% fibrosis, el 8,7% presentaron hiperpigmentación o telangiectasia, 3,3% presentaron edema o mastitis. Entre las pacientes que presentaron fibrosis la mayor parte fue leve, 68% de grado I, el 21,7% en grado II y únicamente 9% en grado III y sólo una paciente en grado IV. No aparecieron casos con secuelas pulmonares o torácicas en forma de neumonitis radical o fractura costal.



(a) Toxicidad cutánea crónica



(b) Grados de la fibrosis

Figura 19: Toxicidad cutánea crónica (a) y sus grados (b).

5.2 Resultados del segundo estudio

5.2.1 Características de las pacientes

Este estudio incluye 47 pacientes disponibles para su evaluación a largo plazo (más de un año): 20 pacientes en el Grupo A y 27 pacientes en el Grupo B (Tabla 10). Todas las pacientes recibieron 6 sesiones en 6 semanas, excepto las 5 pacientes que tenían margen quirúrgico positivo o cercano que recibieron 2 sesiones extra como sobreimpresión.

Tabla 10: Características de las pacientes

Características de las pacientes		Total	Grupo A	Grupo B	Valor p
			(6.25 Gy)	(5.00 Gy)	
		47 pacientes	20 pacientes	27 pacientes	
Edad media		87 (65-96)	89 (72-96)	86 (65-95)	NS
Indice Karnofsky medio		85	90	80	NS
Tamaño tumoral		23mm (3-60)	22mm (3-60)	24mm (4-52)	NS
Tipo de cirugía	Tumorectomía	41(87,2%)	17(85%)	24(88,9%)	NS
	Mastectomía	6 (12,8%)	3(15%)	3(11,1%)	NS
Histología	Carcinoma infiltrante	39 (83%)	15 (75%)	24 (89%)	NS
	Carcinoma lobulillar	5 (10,6%)	4 (20%)	1(3,7%)	NS
	Otros	3 (6,3 %)	1(5%)	2(7,4%)	NS
Estadio	I	21(45%)	10(50%)	11(41%)	NS
	II	21(45%)	8(40%)	11(41%)	NS
	III	5(10%)	2(10%)	5(18%)	NS
Intraductal	Si	29(61,7%)	11 (61,1%)	18(66,7%)	NS
	No	16(34%)	7 (38,9%)	9 (33,3)	NS
Márgenes	Positivo	2(4,3%)	0	2(7,4%)	NS
	Justo	9(19,1%)	5(25%)	4(14,8%)	NS
	Negativo	36(76,6%)	15(75%)	21(77,8%)	NS
Estrógenos	Positivo	41(87,2%)	17(85%)	24(88,9%)	NS
	Negativo	6(12,8%)	3(15%)	3(11,1%)	NS
Progesterona	Positivo	34(72,3%)	13(65%)	21(77,8%)	NS
	Negativo	13(27,7%)	7(35%)	6(22,2%)	NS
HER 2	Positivo	5(10,6%)	3(15%)	2(7,4%)	NS
	Negativo	42(89,4%)	17(85%)	25(92,6%)	NS
Tratamiento antiestrogénico	Si	38(80,9%)	17(85%)	21(77,8%)	NS
	No	9(19,1%)	3(15%)	6(22,2%)	NS
Quimioterapia	Si	13(27,7%)	6(30%)	7(25,9%)	NS
	no	34(72,3%)	14(70%)	20(74,1%)	NS
Tratamiento dirigido	si	2(4,2%)	1(5%)	1(3,7%)	NS
	no	45(95,8%)	19(95%)	26(96,3%)	NS
Indice de co-morbilidad (número de enfermedades concomitantes)	0	8 (17%)	5(25%)	3(11,1%)	NS
	1	12(25,5%)	3(15%)	9(33,3%)	NS
	2	15(31,9%)	5(25%)	10(37%)	NS
	3	10(21,3%)	5(25%)	5(18,5%)	NS
	4	2(4,3%)	2(10%)	0	NS

Tal como se muestra en la Tabla 10, la edad media fue de 87,1 años (65,1-96,3 años, en el grupo A de 89 años y un grupo B de 86 años). El IK medio en grupo A es de 90 y el de grupo B de 80, no se han detectado diferencias significativas ($p=0,21$) entre ambos grupos. En cuanto al tipo de cirugía, la mayoría se sometieron a cirugía conservadora con tumorectomía (87,2%, 41 pacientes) y 12,8% (6 pacientes) a mastectomía radical. La histología más frecuente fue carcinoma ductal infiltrante que se presenta en el 74,5% (35 pacientes) 61,7% con carcinoma intraductal acompañante. En cuando al grado histológico, 36,1% son de grado 1, 40,4% son grado 2 y 21,3% son grado 3. El 45% fueron pacientes en estadios I, 45% estadios II y 10% son estadios III. Un 22,7% de pacientes presentaron ganglios positivos. Hubo dos pacientes con afectación del margen quirúrgico y 9 con margen próximo. Un 87,2% de pacientes presentan receptores de estrógeno positivos, 72,3% de pacientes tienen receptores de progesterona positivos y únicamente 10,6% (5 pacientes) presentan amplificación del Her 2. El tratamiento antiestrogénico fue administrado en el 80,9 % de pacientes con receptores positivos. Recibieron quimioterapia el 27,7% de los casos en su mayoría mediante esquemas con antraciclinas. Solamente una paciente se trató en el momento de la recidiva.

En cuanto a la presencia de enfermedades concomitantes, tampoco no se han detectado diferencias significativas ($p=0,18$), si bien era algo mayor en el grupo B. (ver Figura 20 a y b). En la Figura 20 a, se muestran las enfermedades concomitantes en ambos grupos. La hipertensión arterial (HTA) fue la más frecuente en ambos grupos, presente en dos

tercios de los pacientes, seguida de la hipercolesterolemia, la diabetes mellitus y las cardiopatías. No hubo diferencia entre la ausencia o la acumulación de 1-2 enfermedades o 3-4 enfermedades.

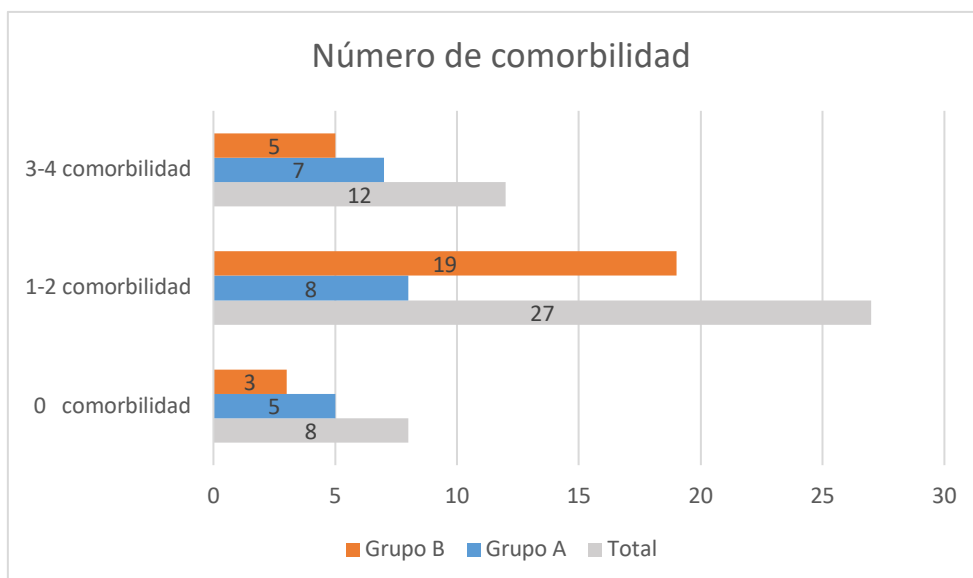
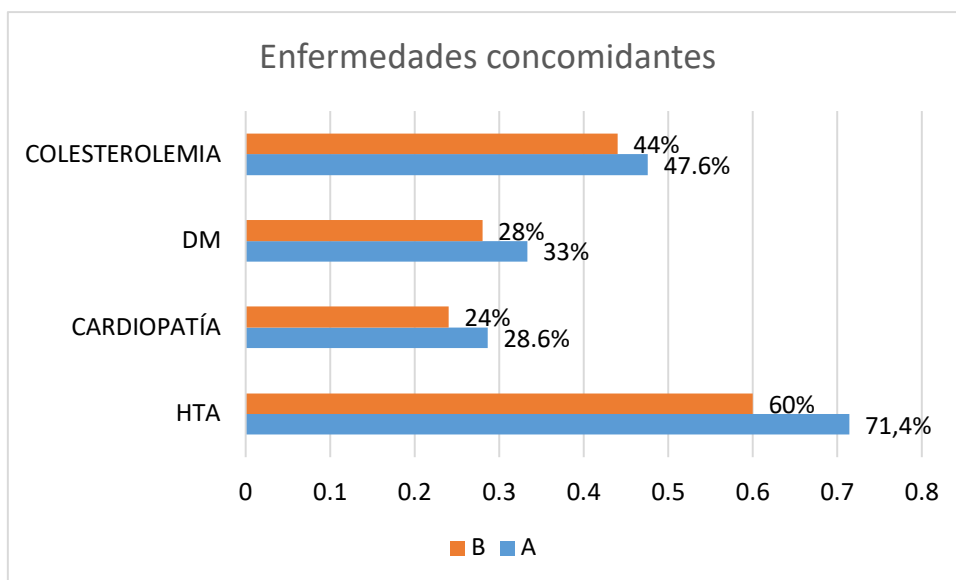


Figura 20: Enfermedades concomitantes(a); números de comorbilidad(b).

La mediana de seguimiento fue de 5 años (1-17 años). El seguimiento medio del grupo A fue 117,8 meses, el de grupo B fue 41,3 meses. Todas las pacientes incluidas en este análisis estaban libres de enfermedad local y a distancia en el momento de la evaluación.

5.2.2 Toxicidad cutánea aguda

En un 44,4% del grupo A se presenta toxicidad aguda de grado I, 50% en grado II y 5,6% grado III. El grupo B tiene una toxicidad aguda menos intensa de grado I (59,3%) y de grado II y III (37% y 3,7%) respectivamente ($p=0,62$). Pero demuestra que no hay diferencia entre grupo A y Grupo B en la toxicidad aguda (Figura 21)

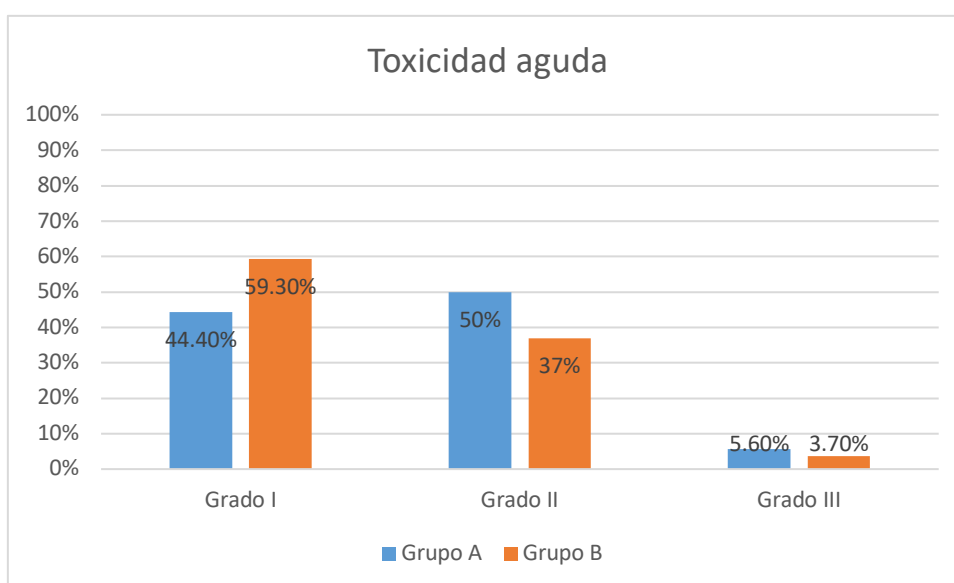


Figura 21: Toxicidad cutánea aguda.

5.2.3 Toxicidad cutánea crónica

Los resultados de tolerancia a largo plazo evaluando la toxicidad según la CTCAE versión 5.0 en cuando a dermatitis, telangectasias, fibrosis y dolor de la mama irradiada indican que hay más afectación en el grupo A en todos estos parámetros siendo los valores estadísticamente significativos ($p < 0,05$) (Figura 22). Además de ser la de toxicidad inferior en el grupo B, el grado de la misma también fue menor. Así la fibrosis de grupo A y grupo B fueron de 20% y 77,8% de grado 0, 35% y 22.2% de grado I, 35% y 0 de grado II y 10% y 0% de grado III respectivamente ($p < 0,001$). (Figura 23). Lo mismo puede decirse del grado de dermatitis crónica de grado I, que fue de 50% para el grupo A y de 3,7% para el grupo B ($p < 0,001$) (ver figura 24), también el dolor en la mama tratada del grupo B fue menos a largo plazo ($p = 0,041$) (ver figura 25).

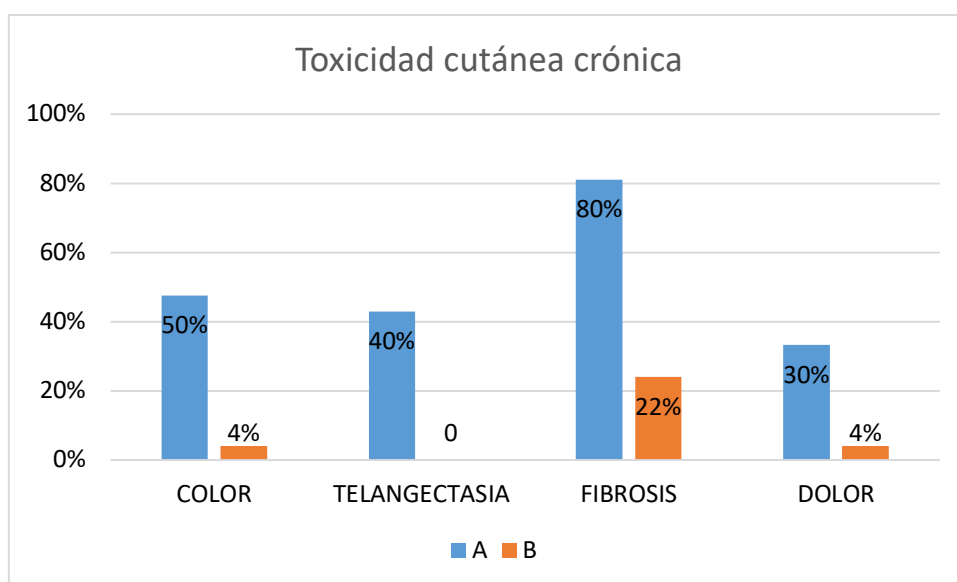


Figura 22: Toxicidad cutánea, comparación entre ambos grupos.

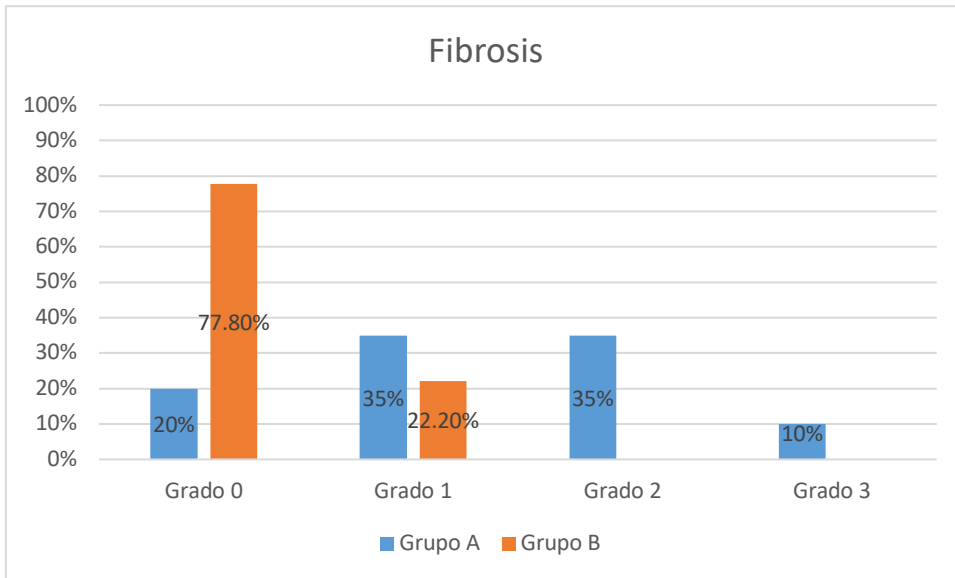


Figura 23: Fibrosis cutánea según la escala de la CTCAE versión 5

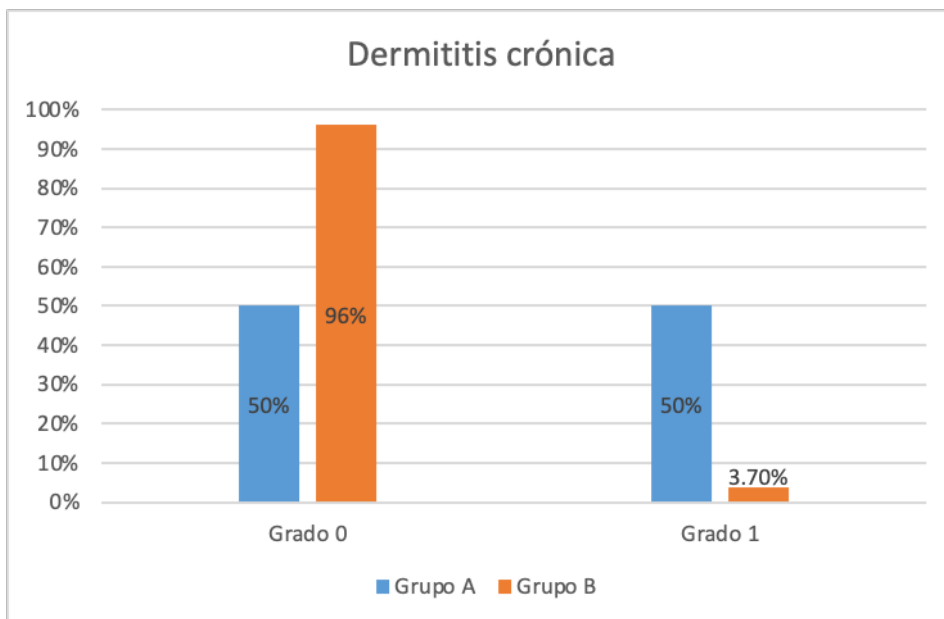


Figura 24: Dermatitis crónica según grado en ambos grupos.

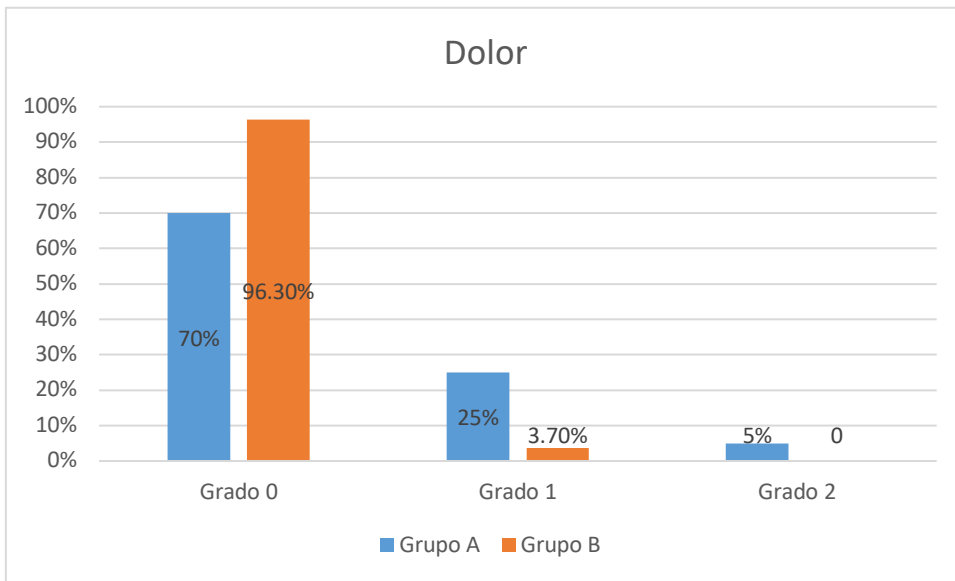


Figura 25: Dolor según grado en ambos grupos

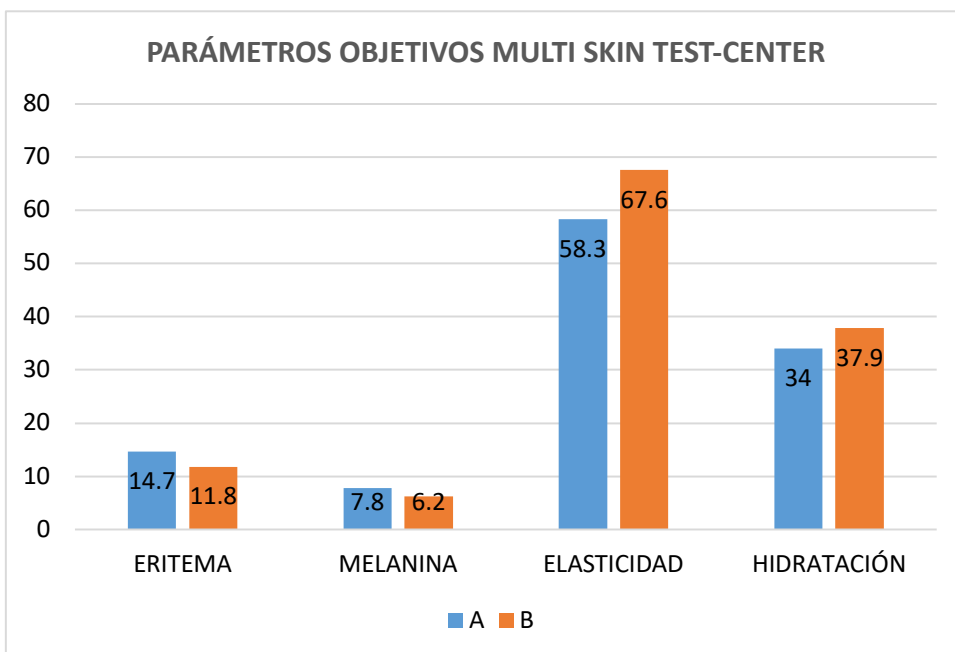


Figura 26: Media de los valores obtenidos de la evaluación objetiva de los parámetros cutáneos mediante el sistema multisonda (multi skin test-center).

A pesar de existir diferencias a favor del grupo B, en cuanto a la determinación objetiva de eritema, melanina o hidratación entre los diferentes fraccionamientos (Figura 26), éstas no son significativas. Sin embargo, sí que alcanza la significación el parámetro elasticidad ($p=0.001$). El grupo B mostró mayor preservación de la elasticidad que el grupo A.

6. Discusión

6.1 Cáncer de mama, radioterapia y edad

La radioterapia adyuvante se indica a las pacientes que han sido tratadas mediante cirugía conservadora de todo tipo de tumores infiltrantes y de muchos intraductales. El volumen a tratar incluye toda la mama y se debe administrar una dosis entre 45-50 Gy, a una dosis diaria de 1,8-2 Gy o, actualmente, 15 fracciones de 2,67 Gy.

Uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de cáncer de mama es la edad (41). El riesgo relativo de cáncer de mama aumenta en 5,8 veces en mujeres de 65 años en comparación con mujeres más jóvenes (86). En los EE. UU, más del 40% de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama precóz tienen 65 años o más (87). En el Reino Unido, se estima que en las próximas 2 décadas, la incidencia de cáncer de mama aumentará en un 30% (88). En dos grandes encuestas nacionales realizadas en Francia (1.155 pacientes) e Italia (3.532 pacientes) en 2001–2002 (89)(90), las tasas de incidencia de cáncer de mama en mujeres mayores de 70 años fueron del 20,4% y 18,5% respectivamente. Esta tasa fue mayor casi llegando al 30% en otros tres estudios en los Estados Unidos, Canadá y el Reino Unido (91)(92). Además, el cáncer de mama es la neoplasia maligna más común entre mujeres de edad avanzada y la principal causa de mortalidad, que representa el 14% de todas las muertes por cáncer. La incidencia del cáncer de mama en mujeres de edad avanzada y su tratamiento será uno de los principales problemas de salud pública en los próximos años (93).

En los países desarrollados, nos enfrentamos al problema del envejecimiento de la población (94). La mayor esperanza de vida condicionará que la población con enfermedades crónicas aumentará, por lo que la incidencia de cáncer de mama se prevé más alta. Mientras que sólo 1 de cada 225 mujeres de menor de 40 años desarrolla carcinoma de mama, éste aumenta a 1 de cada 24 para las mujeres de 40 a 59 años y a 1 de cada 14 para las mujeres de 60 a 79 años.

Frecuentemente la edad avanzada se asocia con enfermedades concomitantes, deterioro cognitivo, problemas socio-familiares o dificultad de movimiento o problemas de desplazamiento. En un estudio de miles de pacientes con cáncer de mama, más de 50% de las pacientes mayores de 80 años presentaba alguna comorbilidad en comparación de menos 10% en las pacientes menores de 50 años (95). Además, a este hecho se le suma la lejanía del centro de radioterapia. En el presente estudio, la mitad de las pacientes vivían fuera de Barcelona, lo que dificultaba más el desplazamiento al hospital.

Por lo tanto, a las pacientes de edad avanzada no siempre es factible indicar un tratamiento convencional, diario, acorde con la práctica establecida (96). Así puede darse la situación de obviar el tratamiento complementario después de la cirugía conservadora, o por el contrario que se abuse innecesariamente de la mastectomía radical en estadios iniciales, lo que tiene como consecuencia un infra o sobre-tratamiento en buena parte de los casos (97). Se cree ampliamente que las mujeres mayores tienen una biología menos agresiva que las mujeres de mediana edad, que tienen una enfermedad menos agresiva que las

mujeres jóvenes, estableciendo un continuo de agresividad basado en la edad; sin embargo, esto sigue siendo un área de investigación activa. En un estudio estadounidense de Diab et al. (98) sobre los pacientes de Registro de vigilancia, epidemiología y resultados finales (SEER) se observó que en pacientes de 55 años de edad, había una asociación entre el aumento de la edad y las características biológicas más favorables; las pacientes de mayor edad tenían más frecuencia de tumores RE-positivos, tasas de proliferación más bajas y p53 normal, entre otros hallazgos moleculares. Sin embargo, otros estudios sugieren que los resultados para las mujeres de edad avanzada, cuando se toma en cuenta el estadio, son similares a los medios de mediana edad.

El beneficio del control local de radioterapia tiende a disminuir con la edad cuando las pacientes sean mayores. Según el estudio del EBCTCG la reducción absoluta del riesgo de RL a 10 años después de la RT tras cirugía conservadora de mama es del 20% al 25% en mujeres <50 años; esta cifra es del 14% al 15% en mujeres de 50 a 70 años y <9% en mujeres ≥ 70 años respectivamente (99). Singh et al. (100) evaluaron a 2.136 pacientes tratados en la Universidad de Chicago y encontraron que las mujeres de 70 años de edad tenían menos probabilidades de presentar ganglios linfáticos positivos que las mujeres más jóvenes. Sin embargo, después de tener en cuenta la positividad de los ganglios linfáticos, no hubo diferencias en los resultados en mujeres de 70 años; los autores sugieren que no hay evidencia de que el cáncer de mama en mujeres de edad avanzada sea menos agresivo que en pacientes más jóvenes. En una revisión de la literatura en 1994, Morrow (101) comentó que los datos sugieren que "el cáncer de mama en los ancianos no debe

considerarse una enfermedad indolente ". A pesar de estos datos, la omisión de radioterapia adyuvante es común en pacientes de edad avanzadas en muchos países.

Múltiples ensayos de fase III que evalúan la omisión de RT en las pacientes mayores han demostrado baja incidencia de recurrencia local. Sin embargo, estos siempre muestran una tasa estadísticamente más baja de RL con RT adyuvante (102)(103)(104). Los resultados de los metaanálisis estiman reducciones absolutas de RL, en pacientes de edad avanzada, del 3% al 5% a los 5 años y del 9% al 14% a los 10 años (105). Estos datos son los que han proporcionado una base para omitir la RT en mujeres mayores de 70 años, con bajo riesgo, de receptor de estrógeno (ER) positivo, estadio temprano, ganglios negativos. En este subgrupo de pacientes es probable omitir la radioterapia sin compromiso importante del control local (106)(107). Pero eso no implica que la omisión de la RT es aplicable a todas las pacientes mayores. Sin embargo, según otros estudios la omisión de radioterapia después del tratamiento quirúrgico implica siempre la aceptación de una tasa de recurrencia local superior y una disminución de la supervivencia específica significativa (91)(104)(108).

Según Kunkler et al, no hay subgrupo de pacientes en el que se pueda omitir la radioterapia sistemáticamente. Lo que se debe hacer es adecuar la radioterapia a las pacientes con edad avanzada y siendo los esquemas con menos sesiones la solución estando apoyados por evidencia de primer nivel (107).

Por otro lado, las mujeres mayores a menudo se excluyen de la detección precoz y se incluyen en pocos estudios aleatorizados para evaluar la efectividad de las terapias. Las supuestas razones para estas exclusiones han incluido la presencia de comorbilidades que pueden afectar la respuesta al tratamiento, la posibilidad de un cumplimiento deficiente y las posibles dificultades para controlar las toxicidades del tratamiento (109). Por eso, establecer recomendaciones de tratamiento para esta población de mujeres "ancianas" con cáncer de mama es difícil y no existe experiencia en estudios aleatorizados.

Por lo tanto, se debe buscar un esquema de tratamiento más apropiado para las pacientes mayores, un tratamiento más personalizado que no comprometa el resultado de control de la enfermedad ni la calidad de vida de las pacientes.

6.2 Resultados del hipofraccionamiento semanal

Ya ha sido demostrado que el esquema diario de 3 semanas es una mejora significativa en comparación con el esquema diario de 5-6 semanas tradicional. Sin embargo, el requisito de terapia diaria sigue presentando barreras a las poblaciones desatendidas o alejadas de los centros oncológicos o las regiones con escasos recursos asistenciales de oncología (110) (111). Los resultados favorables de los ensayos aleatorizados del esquema hipofraccionado anteriormente descritos han proporcionado datos suficientes para permitir una mayor investigación de esquemas hipofraccionados todavía más concentrados con menos

sesiones. Se han descrito esquemas de irradiación semanal con diferentes fraccionamientos. Estos fraccionamientos se probaron inicialmente en estudios institucionales no aleatorizados.

En la Tabla 11 se muestran los diversos estudios publicados con esquemas de hipofraccionamiento semanal.

Tabla 11: Estudios de hipofraccionamiento semanal

Estudio	n	Edad (años)	Esquema	Criterio de inclusión	S ¹	SG ²	SE ³	TRL ⁴	Toxicidad aguda	Toxicidad crónica
Rostom 1987(112)	84	84	6,5 Gy x 6s	Pacientes mayores con comorbilidad	36-94				Eritema 42,8%	
Baillet F,1990(113)	230	53	1,8 Gy x 25s vs 5 Gy x 2s+6.5 Gy x2s	Pacientes mayores con comorbilidad	48-84			5% vs 7%		19% vs 23%
Ortholan 2005(114)	150	78	6,5 Gy x 5s "boost" 6,5 Gy x 1 ó 2s(1/3)	Tumor no metastásico	65	71,6%	89,1%	2,3%	RTOG 26,5% 28 en G1 14 en G2	LENT-SOMA escala fibrosis 45,5% 31 en G1, 21 en G2 , 7 en G3
"UK FAST"2011(115)	915	62	50 Gy (2Gy x25s) vs 30Gy (6Gyx5) vs 28,5Gy(5,7x5)	Estadio temprano, nódulo -, cirugía conservadora	37.3	97,5% en 3 años		0,02%	RTOG 92,7% vs 74,8% vs 60,4%	Moderado y severo 9,5% vs17,3% vs11,1%
Rovea 2015	291	80	6 Gy o 6,5 Gy x 5s	Neoplasia estadio temprana con cirugía conservadora	46,5	83,6%		2%	RTOG 22.6% en G1, 4.8% en G2, 1% en G3, 0.3% en G4.	G1 fibrosis en 31.5% en G1, 4.2% en G2, 3.5% en G3
Dragun 2017	158	60	6Gy o 5,7Gy x 5s (+"boost")	Estadio 0-II, cirugía conservadora	36	96,2% en 3 años		1,3%	22.8% dermatitis mayor de grado 2	
Sanz,2018	486	79±6,5	6,5 Gy x 6s ó 5 Gy x 6s, con "boost"	Tumor no metastásico	51	74.2% ±2.3%	90% ± 1.6%	3.5% ± 1%	RTOG 74,5% 52% en G1 34,3% en G2 13,6% en G3	CTCAE v4 30,9% 88% fibrosis 68% en G1 21.7% en G2 9% en G3
Zhao,2020	47	87	6,5 Gy x 6s vs 5 Gy x 6s con "boost"	Tumor no metastásico	60				51,1% en G1 40,4% en G2 4,3% en G3	Fibrosis 27,7% en G1 8,5% en G2

1.S:seguimiento (meses) 2.SG: Supervivencia global 3.SE: Supervivencia específica
4.TRL: Tasa de recurrencia local

El primer ensayo clínico publicado de un esquema de radioterapia hipofraccionada semanal apareció en 1987, publicado por Rostom (112). Se trataba de un ensayo de fase II que aplicaba una dosis por sesión de 6,5 Gy/día por semana y que demostró un buen resultado de control loco-regional y un resultado estético aceptable. Este estudio es el que motivó el inicio de la presente serie, y nos plantemos la hipótesis de que el hipofraccionamiento semanal es factible entre las pacientes mayores y en 1992 empezamos a utilizar el hipofraccionamiento semanal en nuestro centro de radioterapia en las pacientes de mayor edad.

En nuestro primer estudio se incluyeron 486 pacientes de edad avanzada, La edad mediana de las pacientes que se incluyeron en el primer estudio son 79 años, y/o padecían otras enfermedades concomitantes o deterioro cognitivo, y un 50,2% vivían fuera de Barcelona, administrando 5 Gy ó 6,25 Gy en 6 fracciones, una vez a la semana (dosis total 30-37,5 Gy) durante 6 semanas. La supervivencia global del cáncer de mama según el método de Kaplan-Meier a los 5 años fue del 74,2% \pm 2,3%; la supervivencia libre de enfermedad fue de 90% \pm 1.6%; la supervivencia libre de recaída local fue del 96,5% \pm 1%, lo que demuestra que las pacientes morían más por otras causas y no por su neoplasia. La dermatitis aguda fue leve (el 74,5% de los pacientes de grado I a III) y el 30,9% tenía fibrosis crónica moderada, destacando que la supervivencia de estas pacientes está más condicionada por la mortalidad debida a otras patologías acompañantes que por evolución del cáncer de mama, lo que permite obtener una supervivencia específica de 90% a 5 años.

En el año 2006 Ortholan (116) publicó un estudio similar al nuestro que incluye 150 pacientes sometidas a tratamiento quirúrgico tanto conservador como radical, empleando un esquema similar de hipofraccionado semanal, en el que demostró buenos resultados clínicos. Después de un seguimiento medio de 65 meses, la tasa de recurrencia local fue del 2,3%. Las tasas de supervivencia libre de enfermedad a 5 y 10 años fueron del 80% y 71,5%, respectivamente. Las tasas correspondientes de supervivencia específicas fueron 89,1% y 77,6%, respectivamente. La tasa de supervivencia global a 5 y 10 años fue del 71,6% y el 46,5%, respectivamente. La tasa de todos los grados de toxicidad cutánea temprana fue del 26,5% y la tasa de la toxicidad crónica fue del 45,5%, principalmente los grados 1 y 2. Las toxicidad temprana y crónica fueron mayores en los que se sometieron a "boost". El resultado de las tasas de supervivencia es muy similar como nuestro estudio debido al mismo criterio de inclusión y el mismo fraccionamiento aplicado. En nuestro estudio, después de un seguimiento de 51 meses, la probabilidad de control local a 5 años es $96,5\% \pm 1\%$ y las supervivencias específica y global a 5 años son $90\% \pm 1,6\%$ y $74,2\% \pm 2,3\%$, respectivamente (Figuras 8, 9). En nuestro estudio presenta más toxicidad aguda y menos toxicidad cutánea crónica, probablemente debido al diferente criterio de evaluación de la toxicidad.

En el estudio de Rovea (117) publicado en 2015 se revisaron 298 pacientes sometidas a radioterapia adyuvante con dosis de 6 a 6,5 Gy en 5 fracciones semanales (dosis total, 30-32,5 Gy) en 5 semanas. Después de un seguimiento de 46,5 meses la supervivencia libre de recidiva local a 3 y 5 años fue del 99,5% y 98%. Las supervivencias específica y global

a 3 y 5 años fueron del 97,7% y 95,3% y de 94,4% y 83,6% respectivamente. En cuanto a la toxicidad aguda detectaron que la mayoría (71,8%) fue de grado 0, y presentaron fibrosis de grado I en 31,5% de las pacientes. Debido a la inclusión de pacientes con mejor pronóstico (neoplasia temprana y con cirugía conservadora), los resultados de supervivencia son mejores que los de nuestro estudio.

El estudio "UK FAST" es el primer y único estudio aleatorizado que compara el esquema diario con el semanal (115). Este ensayo compara el estándar de 50 Gy en 25 fracciones diarias contra 2 esquemas diferentes de hipofraccionamiento semanal. Administraron 5 fracciones durante un período de 5 semanas (30 Gy ó 28,5 Gy en total). Se escogió para establecer la comparación respecto al esquema más utilizado hasta la fecha (30 Gy en 5 fracciones) o un esquema de dosis reducida (28,5 Gy en 5 fracciones) basadas en estimaciones radiobiológicas derivadas del resultado de los ensayos "UK START". A los 3 años de seguimiento, Las tasas de recurrencia local fueron muy bajas para todos los esquemas, sólo hubo 5 casos totales de recurrencia locorregional, 3 en el esquema estándar diario y 2 en el esquema de 28,5-Gy de HF semanal. La tasa de cambio estético fotográfico significativo fue ligeramente superior (17,3%) para el esquema de 30 Gy en comparación con el esquema de 28,5 Gy y el fraccionamiento diario (11,1% y 9.5%, respectivamente). La toxicidad aguda según el RTOG fueron 92,7%, 74,8%, 60,4% para el grupo estándar, 30 Gy y 28,5 Gy respectivamente. El brazo de 28,5 Gy tuvo una menor toxicidad aguda y un discreto mejor resultado estético. En cuando a la toxicidad crónica el resultado mostró que era similar entre el esquema de 28,5 Gy por 5 fracciones y el de 50 Gy por 25

fracciones, pero la del esquema de 30 Gy por 5 sesiones era más alta. Los mejores resultados de control local se deben al mejor pronóstico de las pacientes que se han incluido, como en el caso anterior la toxicidad aguda es similar y la toxicidad crónica menor debido al diferente criterio de evaluación. El resultado demostró que bajar la dosis por fracción en esquema de hipofraccionamiento semanal puede disminuir tanto la toxicidad aguda como la toxicidad crónica, lo que coincide con nuestra hipótesis.

Más recientemente Dragun (118) ha publicado un estudio de fase 2 que incluye 42 pacientes de estadio temprano que se sometieron a cirugía conservadora y recibieron irradiación hipofraccionada semanal a 6 Gy/semana, 5 semanas, dosis total en 30 Gy, obteniendo un resultado de control local a 3 años de 97,5%, demostrando la factibilidad del esquema semanal, a su vez costo-efectivo y con unas bajas tasas de toxicidad aguda, aunque se requiere de un mayor seguimiento para confirmar los resultados a largo plazo con una posible reducción de la toxicidad crónica acorde con la reducción de la dosis por fracción.

Una crítica común a estos estudios es su aplicabilidad limitada en que incluyeron principalmente pacientes con ganglios negativos, postmenopáusicas con enfermedad invasiva de bajo riesgo en etapas tempranas. En nuestro estudio los criterios de inclusión son amplios, se incluyen 486 pacientes que van desde el carcinoma *in situ* hasta el estadio IV, pacientes con ganglios negativos o positivos, con o sin receptores hormonales y se aceptan todos los tratamientos sistémicos. Además entre una parte de las pacientes con mayor

riesgo de recaída (con margen quirúrgico positivo o justo), hemos aplicado una sobreimpresión (6,25 ó 5 Gy) con la intención de disminuir el riesgo de recaída y se ha demostrado un buen resultado de control local ($96,5\% \pm 1\%$) y una toxicidad aguda y crónica aceptable (96).

Con relación a la sobreimpresión, hay que destacar que existe controversia y todavía no existe consenso sobre la dosis que se debe aplicar. Existen pocos estudios sobre la experiencia del hipofraccionamiento semanal con "boost". Ortholan ha aplicado un "boost" en un tercio de las pacientes de su estudio y demuestra tener una toxicidad cutánea más alta (50). Pero en nuestro estudio no ha presentado diferencia significativa. En el estudio de Dragun de fase II sobre el resultado del hipofraccionamiento semanal con "boost" (28,5 o 30 Gy/ 5 sesiones + boost), se logra un buen resultado estético en un seguimiento de 3 años (118) (119).

6.3 Toxicidad del hipofraccionamiento semanal

Una de las razones para cuestionarse el "boost" es la toxicidad crónica, que aumenta con la sobreimpresión y que quizás podría obviarse en la mayor parte de las pacientes mayores de 60 años (120). En nuestra serie no ha encontrado diferencias significativas en la toxicidad entre las pacientes que han recibido o no el "boost"; sin embargo, el número de pacientes con "boost" es escaso, para conocer la contribución de esta sobredosis en la

toxicidad crónica són precisos estudios con más pacientes y con mayor seguimiento.

La toxicidad crónica fue superior en la mayoría de estudios. Sin embargo, dicha toxicidad fue aceptable ya que raramente condicionó sintomatología en las pacientes.

Los estudios de Ortholan y de Rovea tienen los esquemas administrados y criterios de inclusión de pacientes más parecidos al nuestro, la comparación de toxicidad aguda y crónica se presenta en figura 27 y 28.

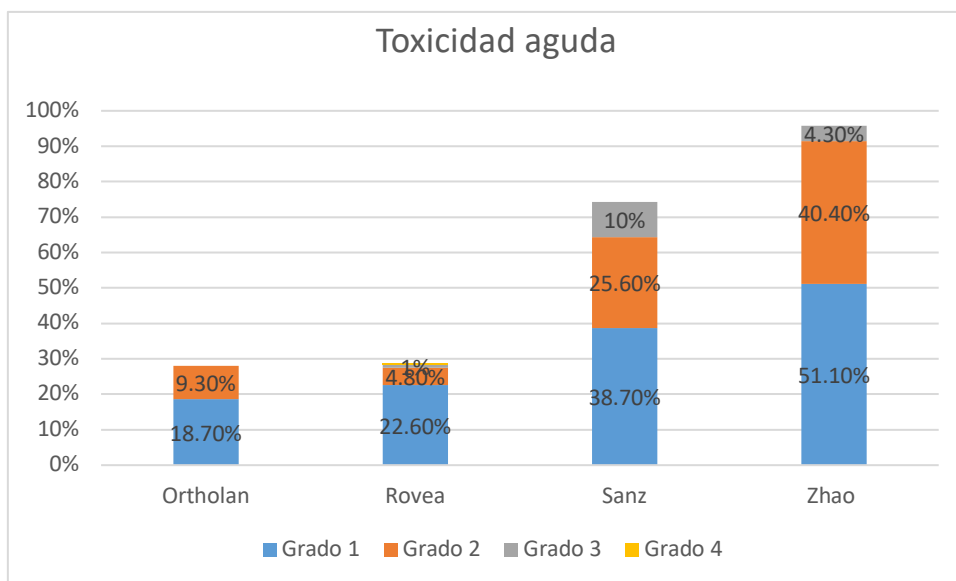


Figura 27: Comparación de la toxicidad aguda en varios estudios.

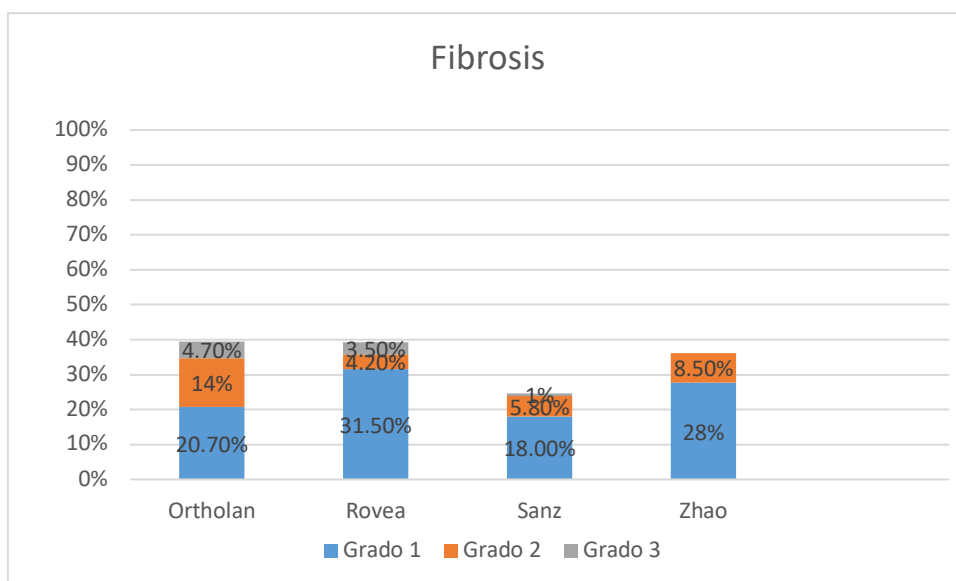


Figura 28: Comparación de la toxicidad crónica en varios estudios.

Según los estudios, los fraccionamientos utilizados que se sitúan entre 6 ó 6,5 Gy presentan una toxicidad crónica mayor de un 30%. Aunque la toxicidad crónica suele ser de grado 1 y aceptable por las pacientes, existe un cierto número de pacientes que tienen una fibrosis de grado III y IV que compromete la calidad de vida y además esta toxicidad suele aumentar con el tiempo transcurrido desde la irradiación.

Por otro lado, los resultados de estos estudios son bastante diferentes en relación a la toxicidad tanto aguda como crónica. La valoración de la toxicidad cutánea es muy compleja y en muchas ocasiones subjetiva y, por tanto, puede diferir su valoración entre centros. Por lo tanto, cada vez más se hacen necesario buscar un métodos objetivos para la análisis de la toxicidad cutánea (56)(57). En el segundo estudio utilizamos el sistema multisonda Mexameter para evaluar el cambio cutáneo con el fin de conseguir un resultado más objetivo y poder demostrar que el fraccionamiento de 5 Gy obtiene menos

toxicidad cutánea que el de 6,25 Gy. También hemos realizado evaluación a largo plazo mediante escalas clínicas y evaluaciones objetivas del estado de la piel. Los valores obtenidos mediante el sistema multisonda se han mostrado menos alterados y comparables al hipofraccionamiento diario moderado, en cuanto a elasticidad en el grupo B de nuestro estudio (68,6 vs 73,1, $p > 0,05$; datos no publicados) .

En nuestro estudio, aunque la toxicidad aguda y crónica fue aceptable y no compromete la calidad de vida en la mayoría de los casos, el porcentaje de las pacientes que presentan toxicidad crónica aumenta a lo largo de tiempo, lo que representa un 30,9% a un seguimiento medio de 51 meses. Según estudios anteriores, el esquema de hipofraccionamiento semanal tiene la toxicidad cutánea aguda menor que el esquema de hipofraccionamiento diario y el estándar. Por otro lado, el esquema hipofraccionamiento semanal tiene la toxicidad crónica más alta pero disminuye cuando la dosis por fracción es menor. Por eso se ha considerado la posibilidad de modificar el esquema terapéutico que sea menos tóxico a largo plazo. Fue esta razón decidimos aplicar el esquema 5 Gy en 6 sesiones en vez del esquema de 6,25Gy x 6s a partir del agosto de 2012. Hemos incluido 45 pacientes (9,3%) en los que se ha administrado una dosis por fracción de 5 Gy. Se ha observado una tendencia a una menor toxicidad aguda y crónica en comparación con el esquema 6,25 Gy en 6 sesiones. En el segundo estudio, se han reclutado dos grupos de pacientes que habían recibido 6,5 Gy o 5 Gy/día, se evaluó la condición de piel en ambas mamas según criterios tanto subjetivos como objetivos, y los resultados demuestran que la toxicidad crónica disminuye con una dosis por sesión menor.

El resultado del presente estudio coincide con nuestra hipótesis: si disminuimos la dosis/sesión se reduce la toxicidad crónica que podemos confirmar tanto desde el aspecto subjetivo en color, telangectasia, fibrosis y dolor como desde la objetiva mediante el sistema de medición multisonda en cuanto a elasticidad. Este parámetro presenta diferencias significativas, como era de esperar al haber una buena correlación entre el hallazgo clínico y la medición objetiva. El resto de parámetros evaluados como eritema y melanina están influidos mucho por condiciones de la piel de las pacientes y no presenta cambios remarquables, y el parámetro hidratación se relaciona con los cuidados tópicos de la piel.

Una de las limitaciones de este estudio es el bajo número de pacientes. Es muy difícil conseguir supervivientes a largo plazo partiendo de una edad avanzada, ya que muchas pacientes han fallecido, muchas sobretodo por otra enfermedad, o la mayoría tienen limitaciones importantes por sus comorbidades, problemas de desplazamiento, viven alejadas del centro, lo cual nos impidió reclutar más pacientes para su evaluación. Con los datos obtenidos se demuestra un resultado más favorable con el hipofraccionamiento semanal de 5Gy/día, y nos han orientado un esquema posible más seguro y conveniente a las pacientes de edad avanzada con cáncer de mama.

Otra limitación es que las pacientes con fraccionamiento más bajo tienen un menor seguimiento y el intervalo desde el fin de la radioterapia hasta la evaluación objetiva ha sido ligeramente inferior, dado que se han tratado en dos periodos consecutivos diferentes, son pacientes tratadas en un periodo más reciente.

La irradiación semanal si bien es más cómoda y efectiva para las pacientes con edad avanzada, se ha considerado para las pacientes que no toleran irradiación por 3 ó 5 semanas diariamente. No obstante, requiere una buena consideración de la dosis por fracción, elegida cuidadosamente. Ya que puede conllevar una toxicidad cutánea crónica superior, por lo tanto, es obligatorio balancear entre el resultado de control tumoral en relación con los efectos secundarios.

7. Conclusiones

- 1- La radioterapia hipofraccionada semanal es una opción factible y cómoda para las pacientes con cáncer de mama de edad avanzada, resulta una modalidad de tratamiento segura con resultados similares en supervivencia y control local a los esquemas clásicos.
- 2- Los efectos secundarios son aceptables. Sin embargo, la toxicidad crónica aumenta a lo largo de tiempo.
- 3- El esquema hipofraccionamiento semanal de dosis 5Gy/día x 6 sesiones tiene la misma eficacia y menos efectos secundarios en la piel comparando el esquema de dosis de 6,25Gy/día x 6 sesiones, por tanto debe ser el esquema a utilizar en este grupo de pacientes.
- 4- Los esquemas hipofraccionados semanales reducen los desplazamientos y el coste total, lo que supone una mejoría de la calidad de vida de las pacientes y a la vez una mejor utilización de los recursos en los servicios de radioterapia.

8. Lineas de futuro

Los avances tecnológicos permiten aumentar la dosis por fracción y, por ello, debemos buscar el mejor esquema de tratamiento para las pacientes, personalizando el mismo, no solamente en función del tumor sino en función de las pacientes y se debe aumentar la facilidad de investigar en el grupo de enfermas de edad avanzada.

Se está desarrollando estudios aún con esquema más corto que el esquema de hipofraccionamiento semanal y con el mismo efecto de control local, como el estudio de "Fast forward"(121), las pacientes solamente reciben irradiación diaria por 5 días, es decir, en una semana ya se puede cumplir el tratamiento de radioterapia complementaria. En nuestro centro está aplicado este esquema de "ultrahipofraccionamiento diario" en pacientes de edad avanzada con cáncer de mama de estadio temprano. También planeamos investigar la toxicidad aguda y crónica en comparación con otros esquemas.

Aunque el camino es largo y lleno de obstáculos, un paso pequeño significa un avance importante ya que compromete la calidad de vida de muchísimos pacientes.

9. Referencias bibliográficas

1. Cancer Today. 2020.
2. Microsoft Power BI. 2020.
3. Observatorio AECC | Observatorio AECC.
4. Singletary SE. Rating the Risk Factors for Breast Cancer. Vol. 237, *Annals of Surgery*. Lippincott Williams and Wilkins; 2003. p. 474–82.
5. Rosen P. Rosen's breast pathology. Editorial. USA: Editorial Lippincott Williams and Wilkins; 2001. Cap 325-356.
6. Cruz JJ, Rodríguez CA. *Oncología Clínica. Cáncer de mama*. Rodríguez, C.A ; Gómez, A. . 4ª Ed. Madrid: Nova-sidonia ; 2008.
7. Auxiliadora M, Fernández B, Brenes Fernández J, Núñez Rodríguez C. CÁNCER DE MAMA: CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS. *REVISTA MEDICA DE COSTA RICA Y CENTROAMERICA LXX*. 2013.
8. Perou CM, Sørile T, Eisen MB, Van De Rijn M, Jeffrey SS, Ress CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* [Internet]. 2000 Aug 17 [cited 2020 Jul 30];406(6797):747–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10963602/>
9. Brenton JD, Carey LA, Ahmed A, Caldas C. Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: Ready for clinical application? Vol. 23, *Journal of Clinical Oncology*. 2005. p. 7350–60.
10. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Sep 11;98(19):10869–74.
11. Sørlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Jul 8;100(14):8418–23.
12. Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, Korn EL, Long PM, Jazaeri A, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Sep 2;100(18):10393–8.
13. Stadler W. Fuzzy thinking on biomarkers. Vol. 25, *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2007. p. 97–100.
14. Hu Z, Huang G, Sadanandam A, Gu S, Lenburg ME, Pai M, et al. The expression level of HJURP has an independent prognostic impact and predicts the sensitivity to radiotherapy in breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2010 Mar 8;12(2).

15. Woolston CM, Storr SJ, Ellis IO, Morgan DAL, Martin SG. Expression of thioredoxin system and related peroxiredoxin proteins is associated with clinical outcome in radiotherapy treated early stage breast cancer. *Radiother Oncol*. 2011 Aug;100(2):308–13.
16. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002 Oct 17;347(16):1233–41.
17. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med*. 2002 Oct 17;347(16):1227–32.
18. Blichert-Toft M, Rose C, Andersen JA, Overgaard M, Axelsson CK, Andersen KW, et al. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1992;(11):19–25.
19. Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH, D'angelo T, Steinberg SM, Pierce L, et al. Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N Engl J Med*. 1995 Apr 6;332(14):907–11.
20. Corradini S, Reitz D, Pazos M, Schönecker S, Braun M, Harbeck N, et al. Mastectomy or breast-conserving therapy for early breast cancer in real-life clinical practice: outcome comparison of 7565 cases. *Cancers (Basel)*. 2019 Feb 1;11(2).
21. van Maaren MC, de Munck L, de Bock GH, Jobsen JJ, van Dalen T, Linn SC, et al. 10 year survival after breast-conserving surgery plus radiotherapy compared with mastectomy in early breast cancer in the Netherlands: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2016 Aug 1;17(8):1158–70.
22. van Maaren MC, de Munck L, Jobsen JJ, Poortmans P, de Bock GH, Siesling S, et al. Breast-conserving therapy versus mastectomy in T1-2N2 stage breast cancer: a population-based study on 10-year overall, relative, and distant metastasis-free survival in 3071 patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2016 Dec 1;160(3):511–21.
23. Martelli G, Boracchi P, De Palo M, Pilotti S, Oriana S, Zucali R, et al. A randomized trial comparing axillary dissection to no axillary dissection in older patients with T1N0 breast cancer: Results after 5 years of follow-up. *Ann Surg*. 2005 Jul;242(1):1–6.

24. Martelli G, Miceli R, Daidone MG, Vetrella G, Cerrotta AM, Piromalli D, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in elderly patients with breast cancer and no palpable axillary nodes: Results after 15 years of follow-up. *Ann Surg Oncol*. 2011 Jan;18(1):125–33.
25. Rudenstam CM, Zahrieh D, Forbes JF, Crivellari D, Holmberg SB, Rey P, et al. Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: First results of International Breast Cancer Study Group trial 10-93. *J Clin Oncol*. 2006;24(3):337–44.
26. Gennari R, Curigliano G, Rotmensz N, Robertson C, Colleoni M, Zurrada S, et al. Breast carcinoma in elderly women: Features of disease presentation, choice of local and systemic treatments compared with younger postmenopausal patients. *Cancer*. 2004 Sep 15;101(6):1302–10.
27. Muss HB, Berry DA, Cirincione C, Budman DR, Henderson IC, Citron ML, et al. Toxicity of older and younger patients treated with adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: The Cancer and Leukemia Group B experience. *J Clin Oncol*. 1999 Aug 20;25(24):3699–704.
28. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2. *N Engl J Med* [Internet]. 2001 Mar 15 [cited 2020 Aug 1];344(11):783–92. Available from: 1
29. Fisher B, Redmond C. Lumpectomy for breast cancer: an update of the NSABP experience. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1992;(11):7–13.
30. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 1995 Nov 30;333(22):1456–61.
31. Dr. Manuel Algara Lopez DJSR. Controversias en la radioterapia por cáncer de mama. FEOR. FEOR, editor. Madrid: GlaxoSmithKline Oncology; 2010. 67–72 p.
32. Rodríguez N, Sanz X, Algara M, Foro P, Auñón C, Morilla I, et al. Conservative treatment in noninvasive breast cancer. *Tumori*. 2004;90(1):17–21.
33. 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 Feb 11;362(6):513–20.
34. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P et. With Standard Radiotherapy With or

- Without Additional Radiation. *English J.* 2001;345(19):1378–87.
35. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van Den Bogaert W, Fourquet A, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-Year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol.* 2007;25(22):3259–65.
 36. Abe O, Abe R, Enomoto K, Kikuchi K, Koyama H, Masuda H, 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 Dec 17;366(9503):2087–106.
 37. McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, Ewertz M, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: Meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet.* 2014 Jan 1;383(9935):2127–35.
 38. Cooper AGS. *Acta Radiologica The Contribution of Radiotherapy to the Problem of Skin Cancer in Queensland.* 2010;
 39. Dixon RL. *General Equation for the Calculation of Nominal Standard Dose.* 2009;
 40. M.Algara, A. Valls, P. Foro, A. Reig ML. Local control and the esthetic results in the conservative treatment of breast cancer. An analysis of 397 consecutive cases. *Rev Clin Esp.* 1999 Jan;199:18–24.
 41. Algara López M, Sanz Latiesas X, Foro Arnalot P, Lacruz Bassols M, Reig Castillejo A, Quera Jordana J, et al. Risk factors of local relapse in breast cancer: The importance of age. *Clin Transl Oncol.* 2007;9(2):110–6.
 42. Owen JR, Ashton A, Bliss JM, Homewood J, Harper C, Hanson J, et al. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2006;7(6):467–71.
 43. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2013 Oct;14(11):1086–94.
 44. SM B, RK A, EG A, JM B, PJ B-L, JM B, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2008 Apr;9(4):331–41.

45. Agrawal RK, Aird EGA, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bentzen SM, Bliss JM, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet*. 2008;371(9618):1098–107.
46. Turesson I, Thames HD. Repair capacity and kinetics of human skin during fractionated radiotherapy: Erythema, desquamation, and telangiectasia after 3 and 5 year's follow-up. *Radiother Oncol*. 1989;15(2):169–88.
47. Pérez-Romasanta JL, Calvo Manuel FL et al. Guía terapéutica de soporte en oncología radioterápica. Grup Investig en Oncol Radioterápica, 1^a ed; Masson. 2004;
48. Pérez-Romasanta JL, Calvo Manuel FL et al. Guía terapéutica de soporte en oncología radioter. Masson. Barcelona; 2004.
49. Giordano SH, Hortobagyi GN, Kau SWC, Theriault RL, Bondy ML. Breast cancer treatment guidelines in older women. *J Clin Oncol*. 2005;23(4):783–91.
50. Sanz J, Rodríguez N, Foro P, Dengra J, Reig A, Pérez P, et al. Hypofractionated boost after whole breast irradiation in breast carcinoma: chronic toxicity results and cosmesis. *Clin Transl Oncol*. 2017;19(4):464–9.
51. Lim CC, Kamala Devi M, Ang E. Anxiety in women with breast cancer undergoing treatment: A systematic review. Vol. 9, *International Journal of Evidence-Based Healthcare*. Int J Evid Based Healthc; 2011. p. 215–35.
52. McQuestion M. Evidence-Based Skin Care Management in Radiation Therapy. *Semin Oncol Nurs*. 2006 Aug;22(3):163–73.
53. Kirova YM, Fromantin I, De Rycke Y, Fourquet A, Morvan E, Padiglione S, et al. Can we decrease the skin reaction in breast cancer patients using hyaluronic acid during radiation therapy? Results of phase III randomised trial. *Radiother Oncol*. 2011 Aug;100(2):205–9.
54. Cancer Institute N. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. 2017.
55. 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;31(5):1341–6.
56. Schnur JB, Love B, Scheckner BL, Green S, Gabriella A, Montgomery GH. A systematic review of patient-rated measures of radiodermatitis in breast cancer radiotherapy. Vol. 34, *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials*. Am J Clin Oncol; 2011. p. 529–36.

57. Feight D, Baney T, Bruce S, McQuestion M. Putting evidence into practice: Evidence-based interventions for radiation dermatitis. Vol. 15, *Clinical Journal of Oncology Nursing*. Clin J Oncol Nurs; 2011. p. 481–92.
58. González-Sanchís A, Vicedo-González A, Brualla-González L, Gordo-Partearroyo JC, Iñigo-Valdenebro R, Sánchez-Carazo J, et al. Looking for complementary alternatives to CTCAE for skin toxicity in radiotherapy: quantitative determinations. *Clin Transl Oncol*. 2014;16(10):892–7.
59. Huang CJ, Hou MF, Luo KH, Wei SY, Huang MY, Su SJ, et al. RTOG, CTCAE and WHO criteria for acute radiation dermatitis correlate with cutaneous blood flow measurements. *Breast*. 2015 Jun 1;24(3):230–6.
60. Yoshida K, Yamazaki H, Takenaka T, Tanaka E, Kotsuma T, Fujita Y, et al. Objective assessment of dermatitis following post-operative radiotherapy in patients with breast cancer treated with breast-conserving treatment. *Strahlentherapie und Onkol*. 2010 Nov;186(11):621–9.
61. Fehlauser F, Tribius S, Höller U, Rades D, Kuhlmeier A, Bajrovic A, et al. Long-term radiation sequelae after breast-conserving therapy in women with early-stage breast cancer: An observational study using the LENT-SOMA scoring system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Mar 1;55(3):651–8.
62. De Santis MC, Bonfantini F, Di Salvo F, Dispinzieri M, Mantero E, Soncini F, et al. Factors influencing acute and late toxicity in the era of adjuvant hypofractionated breast radiotherapy. *Breast*. 2016 Oct 1;29:90–5.
63. Grossberg AJ, Lei X, Xu T, Shaitelman SF, Hoffman KE, Bloom ES, et al. Association of Transforming Growth Factor β Polymorphism C-509T With Radiation-Induced Fibrosis Among Patients With Early-Stage Breast Cancer: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018;4(12):1751–7.
64. Andreassen CN, Alsner J, Overgaard J, Herskind C, Haviland J, Owen R, et al. TGFB1 polymorphisms are associated with risk of late normal tissue complications in the breast after radiotherapy for early breast cancer. *Radiother Oncol*. 2005 Apr;75(1):18–21.
65. Chang-Claude J, Ambrosone CB, Lilla C, Kropp S, Helmbold I, Von Fournier D, et al. Genetic polymorphisms in DNA repair and damage response genes and late normal tissue complications of radiotherapy for breast cancer. *Br J Cancer*. 2009 May 19;100(10):1680–6.
66. Quarmby S, Fakhoury H, Levine E, Barber J, Wylie J, Hajeer AH, et al. Association of transforming growth factor beta-1 single nucleotide

- polymorphisms with radiation-induced damage to normal tissues in breast cancer patients. *Int J Radiat Biol.* 2003 Feb;79(2):137–43.
67. Wong S, Kaur A, Back M, Lee KM, Baggarley S, Lu JJ. An ultrasonographic evaluation of skin thickness in breast cancer patients after postmastectomy radiation therapy. *Radiat Oncol.* 2011 Jan 24;6(1).
 68. Huang YP, Zheng YP, Leung SF, Mak AFT. Reliability of measurement of skin ultrasonic properties in vivo: A potential technique for assessing irradiated skin. *Ski Res Technol.* 2007 Feb;13(1):55–61.
 69. Hoeller U, Tribius S, Kuhlmei A, Grader K, Fehlaue F, Alberti W. Increasing the rate of late toxicity by changing the score? A comparison of RTOG/EORTC and LENT/SOMA scores. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55(4):1013–8.
 70. Giordano SH, Kuo YF, Freeman JL, Buchholz TA, Hortobagyi GN, Goodwin JS. Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(6):419–24.
 71. Onal C, Oymak E, Kotek A, Efe E, Arslan G. Correlation of conventional and conformal plan parameters for predicting radiation pneumonitis in patients treated with breast cancer. *J Breast Cancer.* 2012 Sep;15(3):320–8.
 72. Lind PARM, Wennberg B, Gagliardi G, Fornander T. Pulmonary complications following different radiotherapy techniques for breast cancer, and the association to irradiated lung volume and dose. *Breast Cancer Res Treat [Internet].* 2001 [cited 2020 Aug 6];68(3):199–210. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11727957/>
 73. Neal AJ, Yarnold JR. Estimating the volume of lung irradiated during tangential breast irradiation using the central lung distance. *Br J Radiol.* 1995;68(813):1004–8.
 74. Cuzick J, Stewart H, Peto R, Fisher B, Kaae S, Johansen H, et al. Overview of randomized trials comparing radical mastectomy without radiotherapy against simple mastectomy with radiotherapy in breast cancer. *Cancer Treat Rep.* 1987 Jan;71(1):7–14.
 75. Gyenes G, Rutqvist LE, Liedberg A, Fornander T. Long-term cardiac morbidity and mortality in a randomized trial of pre- and postoperative radiation therapy versus surgery alone in primary breast cancer. *Radiother Oncol.* 1998 Aug;48(2):185–90.
 76. Correa CR, Litt HI, Hwang WT, Ferrari VA, Solin LJ, Harris EE. Coronary artery findings after left-sided compared with right-sided radiation treatment for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007 Jul 20;25(21):3031–7.

77. Cheng YJ, Nie XY, Ji CC, Lin XX, Liu LJ, Chen XM, et al. Long-term cardiovascular risk after radiotherapy in women with breast cancer. Vol. 6, *Journal of the American Heart Association*. John Wiley and Sons Inc.; 2017.
78. Sardar P, Kundu A, Chatterjee S, Nohria A, Nairooz R, Bangalore S, et al. Long-term cardiovascular mortality after radiotherapy for breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2017 Feb 1;40(2):73–81.
79. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2013 Mar 14;368(11):987–98.
80. Mège A, Ziouèche A, Pourel N, Chauvet B. Toxicité cardiaque de la radiothérapie. Vol. 15, *Cancer/Radiothérapie*. *Cancer Radiother*; 2011. p. 495–503.
81. Smyth LM, Knight KA, Aarons YK, Wasiaik J. The cardiac dose-sparing benefits of deep inspiration breath-hold in left breast irradiation: a systematic review. *J Med Radiat Sci*. 2015 Mar 1;62(1):66–73.
82. Liang K, Lu Y, Jin W, Ang KK, Milas L, Fan Z. Sensitization of breast cancer cells to radiation by trastuzumab. *Mol Cancer Ther*. 2003 Nov;2(11):1113–20.
83. Pietras RJ, Poen JC, Gallardo D, Wongvipat PN, Lee HJ SD. Monoclonal antibody to HER-2/neureceptor modulates repair of radiation-induced DNA damage and enhances radiosensitivity of human breast cancer cells overexpressing this oncogene - PubMed. *Cancer Res*. 1999. p. 59:1347–55.
84. R M Clark 1, P B McCulloch, M N Levine, M Lipa, R H Wilkinson, L J Mahoney, V R Basrur, B D Nair, R S McDermot CSW. Randomized clinical trial to assess the effectiveness of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1992. p. 683-9.
85. Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J. Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials. *Radiother Oncol*. 2007 Mar;82(3):247–53.
86. Singletary SE. Rating the Risk Factors for Breast Cancer. *Ann Surg*. 2003;237(4):474–82.
87. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, et al. Cancer Statistics, 2005 Ahmedin. *Cancer J Clin*. 2005;2005;55:10–30 TABLE.
88. Thun MJ, DeLancey JO, Center MM, Jemal A, Ward EM. The global burden of

- cancer: Priorities for prevention. *Carcinogenesis*. 2009;31(1):100–10.
89. Cutuli B, Cottu PH, Guastalla JP, Mechin H, Costa A, Jourdan R. A French national survey on infiltrating breast cancer: Analysis of clinico-pathological features and treatment modalities in 1159 patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2006;95(1):55–64.
 90. Cazzaniga ME, Mustacchi G, Pronzato P, De Matteis A, Di Costanzo F, Floriani I. Adjuvant systemic treatment of early breast cancer: The NORA study. *Ann Oncol*. 2006;17(9):1386–92.
 91. Truong PT, Bernstein V, Lesperance M, Speers CH, Olivotto IA. Radiotherapy omission after breast-conserving surgery is associated with reduced breast cancer-specific survival in elderly women with breast cancer. *Am J Surg*. 2006;191(6):749–55.
 92. Myat Moe M, Pwint Pwint T, Leonard RCF. Treatment options for older woman with early breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2006;6(6):941–50.
 93. Louwman WJ, Vulto JCM, Verhoeven RHA, Nieuwenhuijzen GAP, Coebergh JWW, Voogd AC. Clinical epidemiology of breast cancer in the elderly. *Eur J Cancer*. 2007;43(15):2242–52.
 94. Bray F, Jemal A, Grey N, Ferlay J, Forman D. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008-2030): A population-based study. *Lancet Oncol*. 2012 Aug;13(8):790–801.
 95. Louwman WJ, Janssen-Heijnen MLG, Houterman S, Voogd AC, Van Der Sangen MJC, Nieuwenhuijzen GAP, et al. Less extensive treatment and inferior prognosis for breast cancer patient with comorbidity: a population-based study. *Eur J Cancer*. 2005;41(5):779–85.
 96. Sanz J, Zhao M, Rodríguez N, Granado R, Foro P, Reig A, et al. Once-Weekly Hypofractionated Radiotherapy for Breast Cancer in Elderly Patients: Efficacy and Tolerance in 486 Patients. *Biomed Res Int*. 2018;2018.
 97. Sanz X, Algara M, Foro P, Reig A, Lozano J, Membrive I, et al. Radioterapia hipofraccionada semanal en pacientes de edad avanzada con cáncer de mama. *Rev Senol Patol Mama*. 2008;21:145–50.
 98. Diab SG, Elledge RM, Clark GM. RESPONSE: Re: Tumor Characteristics and Clinical Outcome of Elderly Women With Breast Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2001 Jan 3;93(1):65–6.
 99. Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year

- breast cancer death: Meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011;378(9804):1707–16.
100. Singh R, Hellman S, Heimann R. The Natural History of Breast Carcinoma in the Elderly: Implications for Screening and Treatment. *Cancer*. 2004;100(9):1807–13.
 101. Morrow M. Breast disease in elderly women. *Surg Clin North Am* [Internet]. 1994;74(1):145–61. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0039-6109\(16\)46233-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0039-6109(16)46233-X)
 102. Fyles AW, McCready DR, Manchul LA, Trudeau ME, Merante P, Pintilie M, et al. Tamoxifen with or without Breast Irradiation in Women 50 Years of Age or Older with Early Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2004 Sep 2;351(10):963–70.
 103. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, Cirrincione CT, Berry DA, McCormick B, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: Long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol*. 2013;31(19):2382–7.
 104. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJL, Cameron DA, Dixon JM. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): A randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(3):266–73.
 105. Matuschek C, Bölke E, Haussmann J, Mohrmann S, Nestle-Krämling C, Gerber PA, et al. The benefit of adjuvant radiotherapy after breast conserving surgery in older patients with low risk breast cancer- a meta-analysis of randomized trials. *Radiat Oncol*. 2017;12(1):1–8.
 106. Plichta JK, Hughes KS. Omitting Radiation in Older Breast Cancer Patients. *Am J Hematol / Oncol*. 2016 Jul 8;12(5).
 107. Kunkler I. Radiotherapy issues in elderly breast cancer patients. *Breast Care*. 2012;7(6):453–9.
 108. Hancke K, Denking MD, König J, Kurzeder C, Wöckel A, Herr D, et al. Standard treatment of female patients with breast cancer decreases substantially for women aged 70 years and older: A German clinical cohort study. *Ann Oncol*. 2009;21(4):748–53.
 109. Shuch, Brian; Linehan, B. W. M.L.; Srivasan R. *Oncologist* G. 2012;1051–62.
 110. Whelan TJ, Levine M, Julian J, Kirkbride P, Skingley P. The effects of radiation therapy on quality of life of women with breast carcinoma: results of a randomized trial. Ontario Clinical Oncology Group. *Cancer*. 2000 May

- 15;88(10):2260–6.
111. Hampton T. Studies address racial and geographic disparities in breast cancer treatment. Vol. 300, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. JAMA; 2008. p. 1641.
 112. Rostom AY, Pradhan DG, White WF. Once weekly irradiation in breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1987 Apr;13(4):551–5.
 113. Baillet F, Housset M, Maylin C, Boisserie G, Bettahar R, Delanian S, et al. 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*. 1990;19(5):1131–3.
 114. Ortholan C, Hannoun-Lévi JM, Ferrero JM, Largillier R, Courdi A. Long-term results of adjuvant hypofractionated radiotherapy for breast cancer in elderly patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;61(1):154–62.
 115. Yarnold JR. First results of the randomised UK FAST Trial of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer (CRUKE/04/015). *Radiother Oncol*. 2011;100(1):93–100.
 116. Courdi A, Ortholan C, Hannoun-Lévi JM, Ferrero JM, Largillier R, Balu-Maestro C, et al. Long-term results of hypofractionated radiotherapy and hormonal therapy without surgery for breast cancer in elderly patients. *Radiother Oncol*. 2006;79(2):156–61.
 117. Rovea P, Fozza A, Franco P, De Colle C, Cannizzaro A, Di Dio A, et al. Once-weekly hypofractionated whole-breast radiotherapy after breast-conserving surgery in older patients: A potential alternative treatment schedule to daily 3-week hypofractionation. *Clin Breast Cancer*. 2015;15(4):270–6.
 118. Dragun AE, Ajkay NJ, Riley EC, Roberts TL, Pan J, Rai SN, et al. First Results of a Phase 2 Trial of Once-Weekly Hypofractionated Breast Irradiation (WHBI) for Early-Stage Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017 Jul 1;98(3):595–602.
 119. Eldredge-Hindy H, Gaskins J, Dragun A, Roberts TL, Riley EC, McMasters KM, et al. Patient-Reported Outcomes and Cosmesis After Once-Weekly Hypofractionated Breast Irradiation in Medically Underserved Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2020;107(5):934–42. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.04.041>
 120. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, Jager J, et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised

phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(1):47–56.

121. 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. *Radiother Oncol.* 2016;120(1):114–8.

10. Anexos

10.1 Primer artículo

Referencia: Sanz J, Zhao M, Rodríguez N, Granado R, Foro P, Reig A, et al. Once-Weekly Hypofractionated Radiotherapy for Breast Cancer in Elderly Patients: Efficacy and Tolerance in 486 Patients. *Biomed Res Int.* 2018;

Clinical Study

Once-Weekly Hypofractionated Radiotherapy for Breast Cancer in Elderly Patients: Efficacy and Tolerance in 486 Patients

Javier Sanz ^{1,2}, Min Zhao,³ Nuria Rodríguez,^{1,2} Raquel Granado ¹, Palmira Foro ^{1,2}, Ana Reig ¹, Ismael Membrive ¹ and Manuel Algara ^{1,2}

¹Radiation Oncology Department, Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, Barcelona, Spain

²Pompeu Fabra University, Barcelona, Spain

³Autonomous University of Barcelona, Barcelona, Spain

Correspondence should be addressed to Javier Sanz; jsanz@parcdesalutmar.cat

Received 25 August 2017; Revised 20 November 2017; Accepted 31 December 2017; Published 15 March 2018

Academic Editor: Pierfrancesco Franco

Copyright © 2018 Javier Sanz et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Purpose. Radiation therapy is a key treatment of breast cancer. Elderly patients with associated diseases that modify their performance status do not tolerate long periods of daily irradiation. The objective of this study is to analyze the results of weekly hypofractionated treatment in these patients. **Material and Methods.** Between 1992 and 2016, we included 486 elderly patients presenting concomitant pathology or sociofamilial problems in which it was not feasible to propose conventional treatment. They were treated with conservative surgery or mastectomy and then adjuvant hypofractionated irradiation, administering 5 Gy or 6.25 Gy in 6 fractions, once a week (total dose 30–37.5 Gy) over 6 weeks. **Results.** Breast cancer overall survival according to the Kaplan-Meier method at 5 years was $74.2\% \pm 2.3\%$; breast cancer disease-free survival was $90\% \pm 1.6\%$; local relapse-free survival was $96.5\% \pm 1\%$ showing that patients die more from other causes and not from their neoplasia. Acute dermatitis was mild (75.6% of the patients grades I–III) and 30.6% had moderate chronic fibrosis. **Conclusions.** The once-weekly hypofractionated radiotherapy is a feasible and convenient option for elderly patients with breast cancer. It is a safe treatment modality with similar survival and local control results compared to standard fractionation, while the side effects are acceptable.

1. Introduction

Breast cancer is the most common tumor in women [1]. The incidence rate continues to increase slowly in both developed and underdeveloped countries. It is the leading cause of cancer mortality in women. Survival of breast cancer has really improved in the last 20 years, approximately 1.4% annually [2], mainly due to the early detection of this neoplasm, improvements in surgical techniques, systemic treatments, and radiotherapy.

The treatment of breast neoplasia combines surgery, systemic treatment, and radiotherapy. The most common regimen for the complementary treatment of breast cancer after conservative [3] or radical surgery has been the standard fractionation, consisting of 45–50 Gy in 25 fractions of 1.8 or 2 Gy/day, 5 days a week, for 33 days [4, 5]. These studies show that the incidence of local recurrence is significantly

lower in the group of patients treated with radiotherapy, about an 8%–10% with respect to the nonirradiated ones in which the local recurrence reached 25%–35%, independently of other associated factors. One of the most important risk factors for the development of breast cancer is age [6]. Most cases are diagnosed between the ages of 35 and 80, nearly half of them diagnosed at the age of 70 or more years [7]. Currently, approximately 30% of patients in a radiotherapy department have breast cancer [8]. Elderly patients are frequently associated with concomitant diseases, cognitive impairment, sociofamilial problems, or functional limitation [9]. Patients often live far from the hospital and have difficulty to attend the radiotherapy sessions. Therefore, according to established practice, it is not always feasible for elderly patients to indicate a conventional, daily treatment [10]. This may lead to individuals avoiding complementary treatment after conservative surgery, or unnecessary abuse of

radical mastectomy in the initial stages, which results in an undertreatment or overtreatment in a large number of cases. Therefore, it is advisable to plan a more convenient treatment regimen for the elderly patients while a similar local control result can be achieved.

Today, although the current standard is moderate daily hypofractionation, there are still many patients who cannot tolerate it and require a more adapted treatment to their condition. There are other fractionation schedules that can shorten the radiation treatment, demonstrating the same efficacy, without increasing complications. Aside improvement in quality of life [11], also short treatments can relieve the pressure of medical resources and logistical problems of access to the radiotherapy. One of the current challenges is the definition of irradiation schedules that are more comfortable for patients and easier to integrate with systemic therapies. In any case, there is no clear consensus on what should be used on a regular basis [12, 13].

The purpose of the present observational study is to analyze the results of weekly hypofractionated irradiation treatment in older patients with breast cancer in terms of survival, locoregional control, tolerance, and acute and chronic toxicity.

2. Materials and Methods

2.1. Patient Selection. Elderly patients with nonmetastatic breast neoplasia treated between 1992 and 2016 have been included. Inclusion criteria have been patients older than 70 years and/or those patients who do not tolerate daily travel to our radiotherapy department for several reasons such as those associated with concomitant diseases, cognitive impairment (according to the global deterioration scale or GDS of 4 or higher), sociofamilial problems, functional limitation, or living away from the treatment center. The criteria for the choice of initial surgery were the same as those used for young patients. So patients with I-II stages underwent conservative treatment and lymphadenectomy (or sentinel node selective biopsy), and patients with stage III were submitted to radical treatment with mastectomy and lymphadenectomy. In patients with conservative surgery, the margins were considered positive if the tumor reached the ink of the sample or close when they were negative but inferior to 3 mm. The characteristics of the patients are shown in Table 1.

2.2. Treatment. They received weekly hypofractionated irradiation within 2 months after surgery. The patients were treated with a cobalt unit or a linear accelerator by means 3D conformal tangential beams to the breast volume or field in field modulated techniques to optimize dosimetric distribution. All patients were treated in supine position, with abduction of ipsilateral arm utilizing an alpha-cradle immobilization.

The radiation schedule consisted of 6.25 Gy per fraction once a week but in the recent part of the series the fraction was reduced to 5 Gy with the aim of reducing the risk of secondary effects. Patients treated with conservative surgery or only biopsy received irradiation to the breast and mastectomized patients to the chest wall. In patients with T4 tumors treated

TABLE 1: Characteristics of the patients.

	<i>n</i>	%
<i>Stage</i>		
I	187	38.5
II	182	37.4
III	80	16.5
IV	5	1
In situ	11	2.26
Recurrence	10	2
Unknown	11	2.3
<i>Histologic grade</i>		
1	85	17.5
2	218	44.8
3	100	20.5
Unknown	83	17
<i>Surgical type</i>		
Brest-conserving surgery	382	78.6
Mastectomy	97	20

with electrons to the chest wall a bolus was utilized. Patients with positive surgical margin were considered to receive radiotherapy to the tumor bed by adding 1 or 2 additional weekly doses at this level. The boost volume consisted in the tumor bed marked with clips and additional margin of 15 mm in all directions to obtain the PTV. The supraclavicular fossa was irradiated as a function of the nodal involvement, always in N2 cases and in patients with N1 involvement treated in the period from 2008 to 2016 according to our guideline and evidence published data [14]. In these cases, additional anterior and posterior fields to supraclavicular fossa and lymph node level III were utilized.

2.3. Evaluation and Follow-Up. All patients were evaluated weekly after the session for tolerance and underwent control of acute and chronic local toxicity according to the RTOG scale or the Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE), indicating supportive treatment when necessary. Patients were followed periodically after the end of treatment, at a month, 6 months, and subsequently at least once a year.

Patients were included following the ethical principles for medical research according to Helsinki declaration and an informed consent was obtained from all the patients.

2.4. Statistical Analysis. The statistical analysis was performed with SPSS v22 (IBM SPSS, Chicago, IL). Chi-square and exact Fisher tests were employed to evaluate categorical variables. The actuarial rates of overall survival, disease-free survival, local relapse-free survival, and metastasis-free survival were calculated according to the Kaplan-Meier method and comparisons were made using the log-rank test.

3. Results

3.1. Patients and Treatment Characteristics. Four hundred and eighty-six patients have been included. The median

age of patients was 79 ± 6.5 years (range 58–97). Half of the patients lived outside Barcelona, which makes it more difficult for them to get to the hospital. Breast conservative surgery was performed in 78.6% (73.3% tumorectomy and 5.3% quadrantectomy) and total mastectomy in 20% and only biopsy in 0.6% were performed by associated pathology that contraindicated the intervention or occasionally because of the refusal of the patient to be operated on. Patients without chemotherapy were treated postoperatively at 2.2 months (range: 1–3 months), and patients with adjuvant chemotherapy were treated 4.5 months (range: 2.5–4.6 months) after surgery. Hormonal therapy was utilized in 78.7% of the cases; among them 57.8% were treated with aromatase inhibitors. In 13.4% of the patients neoadjuvant or adjuvant chemotherapy was administered, mainly anthracyclines, taxanes, or CMF schedules.

Patients were treated in 13.4% of cases using 1.25 MV photons of a Cobalt-60 unit or by means of a linear accelerator unit so that 69.3% of the cases were treated with 6 MV photons (337 patients), and 17.3% of the cases corresponding to mastectomized patients were treated with electrons (84 patients). 80.7% of cases received a total of 6 sessions. 90.7% of patients received a fractionation of 6.25 Gy/fraction and 9.3% (45 patients) at 5 Gy/fraction up to a total dose of 30 Gy. An amount of 17.5% of patients with positive surgical margin after conservative surgery received a boost to the tumor bed of 1 or 2 additional doses (7.2% and 10.3% of patients, resp.). None of the patients treated with mastectomy received a boost. In 15% of the series, the patients received irradiation to the supraclavicular fossa and axillar level III cause of positivity of lymph nodes in the lymphadenectomy. Only 9 patients (1.8%) did not complete the treatment (1 patient received 4 sessions and 8 patients received 5 sessions) mainly due to complications of their comorbidities.

3.2. Recurrence and Survival. Local control was excellent, reaching $96.5\% \pm 1\%$ at 5 years, and only 16 patients had local recurrence. After a median follow-up of 51 months (range: 1–163 months), the status of the patients was as follows: 341 (70%) were disease-free, 45 (9.3%) died as a result of cancer progression, and 95 (19.5%) died of another disease. Mortality was more frequently caused by concomitant diseases than by neoplasia.

So, overall survival according to the Kaplan-Meier method at 5 years was $74.2\% \pm 2.3\%$; breast cancer specific survival was $90\% \pm 1.6\%$; relapse-free survival was $96.5\% \pm 1\%$; metastasis-free survival was $90\% \pm 1.6\%$ (Figure 1). Estimated survival at 5 years according to the disease stage is presented in Figure 2: Patients with grade 1-2 histology had better survival rates than those of grade 3 ($p = 0.002$). Survival according to the histologic grade at 5 years is shown in Figure 2.

Survival according to the positivity of estrogen receptors was also significant. So, patients who had positive estrogen receptors have better survival than those whose receptors were negative. Overall, survival according to progesterone receptor is not statistically significant.

3.3. Treatment Tolerance and Toxicities. The acute toxicity is presented in Figure 2. Among patients who have presented dermatitis, half of them were grade 1. Usually, the cases of acute dermatitis were resolved in 1-2 months with the appropriate topical moisturizing treatment for patients who have presented dermatitis grades 1 and 2 and with sulphadiazin cream for patients with grade 3. There were no differences in skin toxicity according to the treatment unit or the techniques utilized for irradiation ($p = 0.092$ and $p = 0.174$ for acute and chronic toxicity, resp.). When comparing acute toxicity among the fraction utilized, patients with 5 Gy per session presented dermatitis grade 1 in 65%, grade 2 in 30%, and grade 3 in 5%, and the patients treated with 6.25 Gy presented dermatitis grades 1, 2, or 3 in 47%, 32.6%, and 13.7%, respectively. In terms of chronic toxicity, 30.9% of the patients presented skin impairment (Figure 3). Among them, 88% presented fibrosis, 8.7% had hyperpigmentation or telangiectasia, and 3.3% had edema or mastitis. Among patients with fibrosis, only one patient was grade IV. The reporting of symptoms related to breast fibrosis was very unusual. Chronic toxicity was lower in patient treated with 5 Gy per session compared to patients treated with 6.25 Gy per session schedule (22.9% and 31.4%, resp.; $p = 0.34$). There were no cases of pulmonary or thoracic sequelae in terms of pneumonitis or rib fracture.

4. Discussion

Complementary radiotherapy is classically indicated for patients who have undergone conservative surgery for all types of infiltrating tumors and many intraductal carcinoma tumors. The volume to be treated includes the entire breast with a total dose between 45 and 50 Gy, at a daily dose of 1.8–2 Gy as a classical or standard fractionation. The good results obtained with the conservative treatment provoke a new attempt to reduce the therapeutic aggressiveness, in this case focused on the radiotherapy. Hypofractionation programs are being developed in order to reduce the number of sessions, so as to increase patients' comfort, especially the comfort of elderly patients.

There is abundant experience in the hypofractionated treatment in patients with breast cancer (Table 2). Shelley et al. [15] demonstrated in a phase II study with 294 patients that treatment based on 40 Gy in 16 fractions of 2.5 Gy and in 22 days after a mean follow-up of 5.5 years achieved a relapse-free survival of 96.5% which had no difference in acute or chronic local toxicity. In 2010, Whelan demonstrated in his study with more than 1200 patients receiving 50 Gy in 25 fractions or 42.56 Gy in 16 fractions, after a 10-year follow-up, that there were no significant differences in local recurrence (6.7% versus 6.2%) and good aesthetic results were achieved (71.3% versus 69.8%, resp.). Acute toxicity of grade 3 or higher was only present in 3% in each group [11]. In the START-A trial, a regimen of 50 Gy in 25 fractions over 5 weeks was compared with 41.6 Gy or 39 Gy in 13 fractions over 5 weeks [16]. In START-B trial, a regimen of 50 Gy in 25 fractions over 5 weeks was compared with 40 Gy in 15 fractions over 3 weeks [17]. After approximately 10 years of follow-up, it has been confirmed that moderately daily hypofractionated

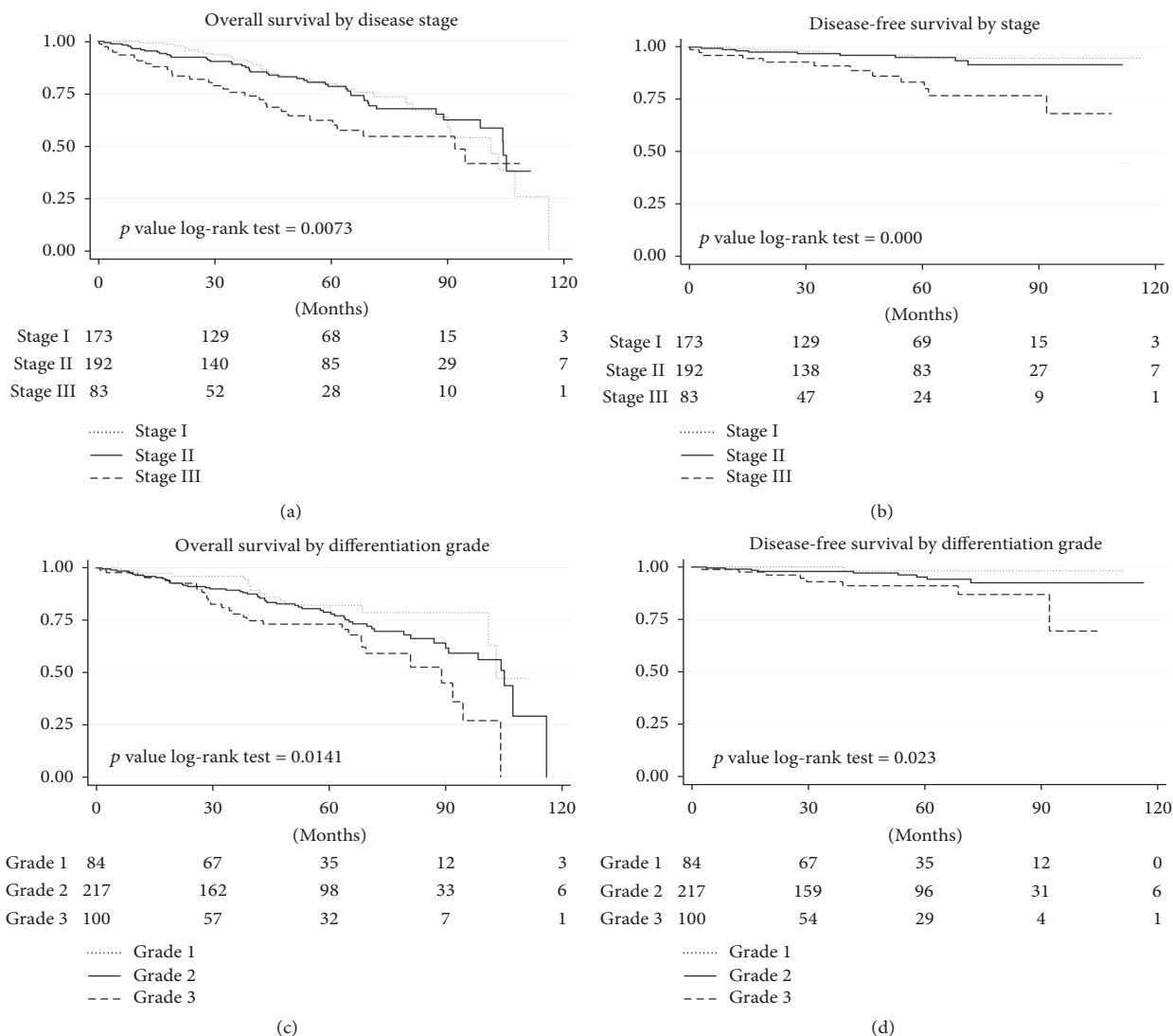


FIGURE 1: Overall and disease-free survival curves according to stage (a and b) and according to histologic grade (c and d).

irradiation is safe and effective for patients with early breast cancer. These results support the use of 40 Gy in 15 fractions (3 weeks), which has already been adopted by most centers as the standard therapy for women who require adjuvant radiotherapy for early stage invasive breast cancer.

More recently, results of the UK IMPORT LOW trial have been published. In this trial the patients were randomized to receive whole breast irradiation at a dose of 40 Gy in 15 fractions, 36 Gy to whole breast and 40 Gy to the partial breast (reduced-dose group) or 40 Gy to the partial breast only. This trial has showed noninferiority of partial breast and reduced-dose radiotherapy compared with the standard whole breast hypofractionated irradiation [18]. Also the same research group is investigating, in the HIGH IMPORT Trial, the

intensification of hypofractionated treatments by comparing the whole breast irradiation of 40 Gy plus a sequential boost of 16 Gy (control group) with two test arms: arm 1 consisting in whole breast irradiation up to 36 Gy, the index quadrant up to 40 Gy, and concomitant boost up to 48 Gy in 15 fractions, or arm 2 with whole breast receiving 36 Gy, the index quadrant receiving 40 Gy, and a concomitant boost up to 53 Gy, also in 15 fractions. The trial is under recruitment.

From the radiobiological point of view, the limits to avoid increase in chronic toxicity seem to be about 3.2–3.3 Gy per fraction as reported by Qi et al. [19].

Although the 3-week daily schedule is a significant improvement compared to the traditional 5-6-week schedule, the requirements of daily therapy continue to be problem in

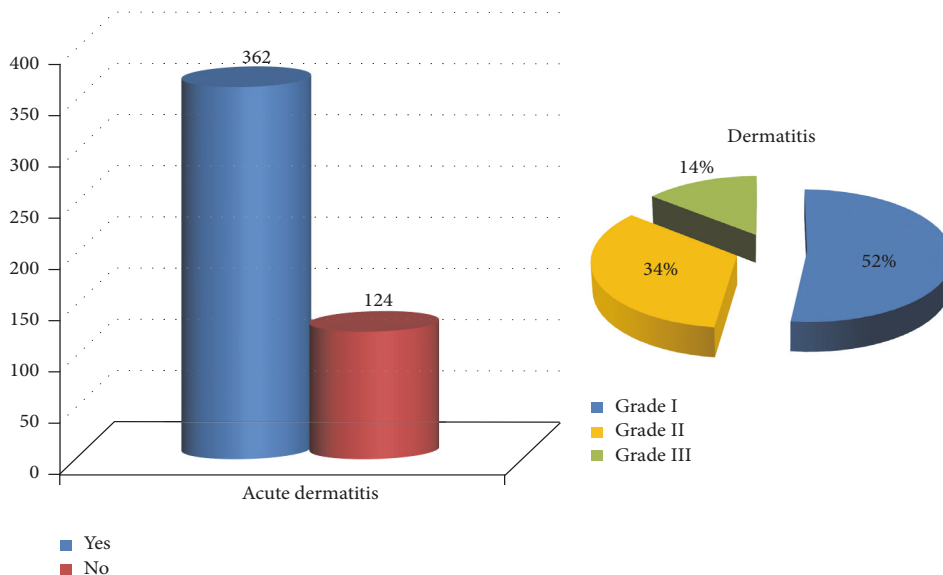


FIGURE 2: Acute toxicity and dermatitis grade according to RTOG criteria.

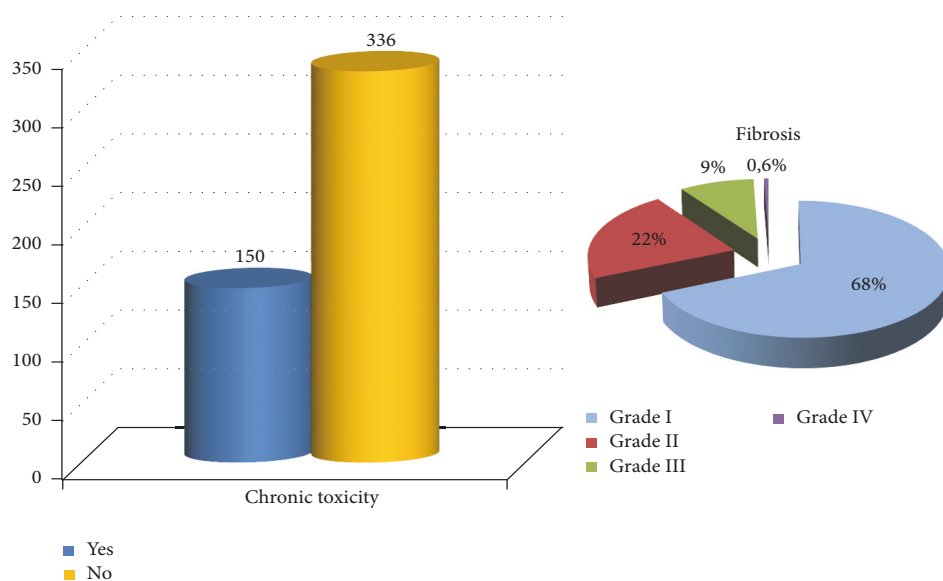


FIGURE 3: Chronic toxicity (any type) and fibrosis grade rates according to CTCAE v4.0 criteria.

regions with limited oncology care resources and in some cases the patients are excluded to receive appropriate postoperative treatment [20]. Favorable results from the randomized trials of the hypofractionated schedules described above have provided enough data to allow further investigation towards still more concentrated hypofractionated schedules with fewer sessions.

The first published clinical trial of once-weekly hypofractionated radiotherapy regimen was carried out in 1987 and published by Rostom et al. [21]. It was a phase II trial that

applied a dose per session of 6.5 Gy/day, one session per week to older patients. It demonstrated a good locoregional control result and an acceptable cosmetic outcome. In 2006, Ortholan et al. published a similar study that included 150 patients undergoing both conservative and radical surgical treatment, using the same weekly hypofractionation schedule, in which a good clinical outcome was also demonstrated [22]. Other similar published studies have also shown similar locoregional control rates, with a slightly higher but acceptable chronic toxicity in most series [23–25]. More recently Dragun

TABLE 2: Moderate daily hypofractionation and weekly hypofractionation schedules in breast cancer.

(a) Daily hypofractionated schedules			
Author	<i>n</i>	RDT schedule	Commentary
Shelley et al., 2000 [15]	294	40 Gy in 2.5 Gy/s, 22 days	
Deutsch, 2002 [38]	47	Different schedules since 50 Gy in 2 Gy to 36 Gy in 3 Gy	80–89 years old
Whelan et al., 2002 [39]	1234	Standard schedule 50 Gy in 2 Gy/s, 35 days, versus hypofraction 42.5 Gy in 2.65 Gy/s, 22 days	
Yarnold et al., 2005 [37]	1410	50 Gy in 2 Gy/s, 39 Gy in 3 Gy/s, or 42.9 Gy in 3.3 Gy/s	
Haviland et al., 2013 [28]	2236	START A: 50 Gy in 2 Gy/s versus 41.6 Gy or 39 Gy in 13 s START B: 50 Gy in 2 Gy/s versus 40 Gy in 15 s	
(b) Weekly hypofractionated schedules			
Author	<i>n</i>	RDT schedule	Commentary
Rostom et al., 1987 [21]	84	6.5 Gy × 6 s	
Bates, 1988 [40]	411	3 Gy × 12 s (3 s/week = 28 days) versus 6 Gy × 6 s (2 s/week = 18 days)	53 p biopsy, 13 p lumpectomy, 18 p mastectomy
Baillet et al., 1990 [41]	230	45 Gy (1.8 Gy × 25 s in 33 days) versus 23 Gy (5.75 Gy × 4 s in 17 days)	
Maher et al., 1995 [23]	70	6.5 Gy × 5 s + boost 6.5 Gy × 2 s	Biopsy or cytology only
Ortholan et al., 2005 [22]	150	6.5 Gy × 5 s; supra 5.5 Gy × 5 s; boost 6.5 Gy × 1 or 2 s	108 p lumpectomy, 43 p mastectomy
Courdi et al., 2006 [24]	115	6.5 × 5 s	Median age 83 years, biopsy only
Sanz et al., 2008 [7]	262	6.25 Gy × 6 s (+6.25 Gy × 2 s if positive margin in conservative surgery)	22 p biopsy, 174 p lumpectomy, 66 p mastectomy
Dragun et al., 2011 [26]	42	6 Gy × 5 s	69% lumpectomy 31% chemotherapy
Yarnold, 2011 [25]	915	50 Gy (2 Gy × 25 s) versus 28.5 Gy (5.7 × 5 s) or 30 Gy (6 Gy × 5 s)	
Rovea et al., 2015 [27]	298	30 Gy (6 Gy × 5 s) or 32.5 Gy (6.5 Gy × 5 s)	
Brunt et al., 2016 [35]	352	40 Gy in 15 s in 3 weeks versus 27 Gy in 5 s in 1 week or 26 Gy in 5 s in 1 week	Patients that require lymph node irradiation are excluded

RDT: radiation therapy; s: session; p: patient.

et al. have published a phase 2 study which included 42 patients who underwent conservative surgery and received weekly hypofractionated irradiation at 6 Gy/week in 5 weeks, total dose at 30 Gy, demonstrating the feasibility of the weekly schedule. At the same time, it was cost effective and had low acute toxicity rates, although further monitoring is required to confirm long-term results with a possible reduction of chronic toxicity according to dose reduction per fraction [26]. These results have been also confirmed in another series of Rovea et al. where 291 patients received 30 or 32.5 Gy in 5 fractions, with mild chronic toxicity in terms of fibrosis,

edema, or hyperpigmentation and also achieving good or excellent cosmetic result in 86.4% of cases [27].

A common criticism of these studies regards their limited applicability in that they include mainly lymph-node-negative, postmenopausal patients with biologically favorable early stage invasive disease [28]. In the present study, we included 486 patients, the majority in early stage, who have received 5 Gy or 6.25 Gy in 6 sessions with 1-2 additional fractions if they have the positive surgical margin. Treatment tolerance was assessed and considered satisfactory. Long-term toxicity was greater. Such toxicity was acceptable taking

into consideration the fact that it rarely seems to impact patients' quality of life, as most cases have been reported as asymptomatic along the follow-up. The results regarding specific survival and local control were similar to the standard treatment and matched with the series already published, stressing that the survival of these older patients is more influenced by their own comorbidities than for the evolution of breast cancer, leading to a specific survival of 90% at 5 years.

In addition, in our series, we have irradiated the supraclavicular fossa (in 15% of the series) in those patients with involvement of 4 or more axillary lymph nodes, in patients with 1–3 involved nodes during the period from 2008 to 2016, those with insufficient lymphadenectomy (less than 10–12 nodes), or those with macroscopically supraclavicular involvement. The regional treatment volume was on the nodes of the supraclavicular fossa. Radio dermatitis is the most common acute toxicity and leads to the most discomfort for patients [29]. Signs and symptoms that are derivate from breast irradiation are conditioned by various factors, such as the volume to be treated, the irradiation technique, and the energy of the fractionation, the total dose, as well as previous and/or concomitant systemic treatments and comorbidities of the patient [30]. Radio induced skin toxicity has been extensively documented and investigated, but in most cases there is no standardization in prevention and care [31, 32]. The chronic effects of irradiation at the cutaneous level include hyperpigmentation, telangiectasia, subcutaneous fibrosis, edema, and local pain that may continue to occur in the subsequent and long-term follow-up of irradiated patients [33]. In our series, although acute and chronic toxicity was acceptable and seems not to compromise quality of life in most cases, the percentage of patients with fibrosis increased over time, which presented 30.7% at a median follow-up of 51 months. Agrawal et al. compared the standard schedule (2 Gy \times 25 s) with the weekly hypofraction scheme in 5.7 Gy \times 5 s or 6 Gy \times 5 and after a 3-year follow-up showed that 28.5 Gy or 30 Gy in 5 sessions are comparable to 50 Gy in 25 sessions. The 28.5 Gy schedule had a slightly lower acute toxicity and a more discreet cosmetic impairment [34].

Subsequently, the FAST Forward trial that compares the daily schedule in one week with the UK standard schedule at 3 weeks after primary surgery for early breast cancer is ongoing. With a moderate reduction of the dose, it seems that there is relatively better tolerance and less acute toxicity. However, longer follow-up is required [35].

We decided to apply the 5 Gy scheme in 6 sessions instead of the 6.25 Gy \times 6 schedule starting in August 2012, with the intention of reducing chronic toxicity without compromising the oncologic result. Therefore, we included 45 patients (9.3%) in the present study in which we administered 5 Gy per fraction. No difference in survival has been shown. Although not significant, a trend towards lower chronic toxicity with 5 Gy has been observed in comparison with the 6.25 Gy schedule in 6 sessions, although further monitoring is necessary to confirm this data. In addition, in the last years there was a tendency to include the patients with worse physical conditions or comorbidities in such weekly schedule. We are looking forward to obtain good clinical results and lower toxicity with a longer follow-up.

We irradiated whole breast after conservative surgery, but actually there is a consolidated experience in schedules in which the partial irradiation of the breast in selected favorable cases is considered to be a more comfortable alternative for the patients. It is possible to administer a high enough dose to the involved quadrant of the breast. The most frequent schedules consist in 3.85 Gy doses twice a day, ten fractions in a week, although other schedules have been utilized. Also the partial breast irradiation can be performed by a single intraoperative session [36]. This treatment achieves similar results in terms of toxicity and local control, constituting a good option in low risk patients [37]. Also, actually there are several studies ongoing investigating the omission of the adjuvant irradiation in elderly good prognosis patients after conservative surgery.

5. Conclusions

Weekly hypofractionated radiation therapy is a feasible and convenient option for patients with advanced breast cancer who do not tolerate a daily treatment. It is a safe treatment modality with similar survival and local control results. The side effects are also acceptable. As with the weekly hypofractionation schedule, the reduction of total time treatment may improve patients' quality of life.

Conflicts of Interest

All the authors declare that there are no conflicts of interest regarding the publication of this paper.

References

- [1] M. Algara and J. Salinas, "Radiation therapy in breast cancer. Standard treatment and controversies," in *Controversies in Radiotherapy for Breast Cancer*, pp. 9–15, GlaxoSmithKline, Madrid, Spain, 2010.
- [2] <https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/CancerMama/Paginas/pronostico.aspx>.
- [3] M. Algara and J. Salinas, "Radiation therapy in breast cancer. Standard treatment and controversies," in *Controversies in Radiotherapy for Breast Cancer*, pp. 67–72, GlaxoSmithKline, Madrid, Spain, 2010.
- [4] B. Fisher and C. Redmond, "Lumpectomy for breast cancer: an update of the NSABP experience. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project," *J Natl Cancer Inst Monogr*, vol. 11, pp. 7–13, 1992.
- [5] B. Fisher, S. Anderson, C. K. Redmond, N. Wolmark, D. L. Wickerham, and W. M. Cronin, "Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer," *The New England Journal of Medicine*, vol. 333, no. 22, pp. 1456–1461, 1995.
- [6] M. Algara López, X. Sanz Latiesas, P. Foro Arnalot et al., "Risk factors of local relapse in breast cancer: The importance of age," *Clinical and Translational Oncology*, vol. 9, no. 2, pp. 110–116, 2007.
- [7] J. Sanz, M. Algara, and P. Foro, "Radioterapia hipofraccionada semanal en pacientes de edad avanzada con cáncer de mama," *Rev Senología y Patol Mam*, vol. 21, no. 4, pp. 145–150, 2008.

- [8] M. Algara, X. Sanz, P. Foro, A. Reig, J. Lozano, I. Membrive et al., "Variación en las indicaciones de irradiación externa en el cáncer de mama. Análisis de 4545 casos 1990-2005," *Revista de Senología y Patología Mamaria*, vol. 20, no. 3, pp. 120–124, 2007.
- [9] V. Donato, M. Valeriani, and A. Zurlo, "Short course radiation therapy for elderly cancer patients. Evidences from the literature review," *Critical Review in Oncology/Hematology*, vol. 45, no. 3, pp. 305–311, 2003.
- [10] R. S. Punglia, J. C. Weeks, B. A. Neville, and C. C. Earle, "Effect of distance to radiation treatment facility on use of radiation therapy after mastectomy in elderly women," *International Journal of Radiation Oncology . Biology . Physics*, vol. 66, no. 1, pp. 56–63, 2006.
- [11] T. J. Whelan, M. Levine, J. Julian, P. Kirkbride, and P. Skingley, "The effects of radiation therapy on quality of life of women with breast carcinoma: Results of a randomized trial," *Cancer*, vol. 88, no. 10, pp. 2260–2266, 2000.
- [12] T. Whelan, D. Marcellus, R. Clark, and M. Levine, "Adjuvant radiotherapy for early breast cancer: Patterns of practice in Ontario," *Canadian Medical Association Journal*, vol. 149, no. 9, pp. 1273–1277, 1993.
- [13] J. Stefoski Mikeljevic, R. Haward, C. Johnston et al., "Trends in postoperative radiotherapy delay and the effect on survival in breast cancer patients treated with conservation surgery," *British Journal of Cancer*, vol. 90, no. 7, pp. 1343–1348, 2004.
- [14] M. Overgaard, H. M. Nielsen, and J. Overgaard, "Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials," *Radiotherapy & Oncology*, vol. 82, pp. 247–253, 2007.
- [15] W. Shelley, M. Brundage, C. Hayter, L. Paszat, S. Zhou, and W. MacKillop, "A shorter fractionation schedule for postlumpectomy breast cancer patients," *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics*, vol. 47, no. 5, pp. 1219–1228, 2000.
- [16] S. M. Bentzen, R. K. Agrawal, R. k. Agrawal, E. G. A. Aird, E. g. Aird, and J. M. Barrett, "The UK standardisation of breast radiotherapy (START) trial of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial," *The Lancet Oncology*, vol. 9, no. 4, pp. 331–341, 2008.
- [17] S. M. Bentzen, R. K. Agrawal, and E. G. Aird, "The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial," *The Lancet*, vol. 371, pp. 1098–1107, 2008.
- [18] C. E. Coles, C. L. Griffin, A. M. Kirby et al., "Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK import low TRIAL): 5-year results from a multicentre, randomized, controlled, phase 3, non-inferiority trial," *Lancet*, vol. 390, pp. 1048–1060, 2017.
- [19] X. S. Qi, H. White, and S. A. Li, "Is α/β for breast cancer really low?" *Radiother Oncol*, vol. 100, no. 2, pp. 282–288, 2011.
- [20] T. Hampton, "Studies address racial and geographic disparities in breast cancer treatment," *Journal of the American Medical Association*, vol. 300, no. 14, p. 1641, 2008.
- [21] A. Y. Rostom, D. G. Pradhan, and W. F. White, "Once weekly irradiation in breast cancer," *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics*, vol. 13, no. 4, pp. 551–555, 1987.
- [22] C. Ortholan, J.-M. Hannoun-Lévi, J.-M. Ferrero, R. Largillier, and A. Courdi, "Long-term results of adjuvant hypofractionated radiotherapy for breast cancer in elderly patients," *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics*, vol. 61, no. 1, pp. 154–162, 2005.
- [23] M. Maher, F. Campana, V. Mosseri et al., "Breast cancer in elderly women: a retrospective analysis of combined treatment with tamoxifen and once-weekly irradiation," *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics*, vol. 31, no. 4, pp. 783–789, 1995.
- [24] A. Courdi, C. Ortholan, J.-M. Hannoun-Lévi et al., "Long-term results of hypofractionated radiotherapy and hormonal therapy without surgery for breast cancer in elderly patients," *Radiotherapy & Oncology*, vol. 79, no. 2, pp. 156–161, 2006.
- [25] J. R. Yarnold, "First results of the randomised UK FAST Trial of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer (CRUKE/04/015)," *Radiother Oncol*, vol. 100, no. 1, pp. 93–100, 2011.
- [26] A. E. Dragun, A. R. Quillo, E. C. Riley et al., "A phase 2 trial of once-weekly hypofractionated breast irradiation: First report of acute toxicity, feasibility, and patient satisfaction," *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics*, vol. 85, no. 3, pp. e123–e128, 2013.
- [27] P. Rovea, A. Fozza, P. Franco et al., "Once-weekly hypofractionated whole-breast radiotherapy after breast-conserving surgery in older patients: A potential alternative treatment schedule to daily 3-week hypofractionation," *Clinical Breast Cancer*, vol. 15, no. 4, pp. 270–276, 2015.
- [28] J. S. Haviland, J. R. Owen, and J. A. Dewar, "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," *The Lancet Oncology*, vol. 14, no. 11, pp. 1086–1094, 2013.
- [29] J. Sanz, N. Rodríguez, P. Foro et al., "Hypofractionated boost after whole breast irradiation in breast carcinoma: chronic toxicity results and cosmesis," *Clinical and Translational Oncology*, vol. 19, no. 4, pp. 464–469, 2017.
- [30] L. A. Pérez-Romasanta and F. A. Calvo Manuel, *Guía terapéutica de soporte en oncología radioterápica*, Grupo de Investigación en Oncología Radioterápica, Masson, Barcelona, 1a edición, 2004.
- [31] M. McQuestion, "Evidence-based skin care management in radiation therapy," *Seminars in Oncology Nursing*, vol. 22, no. 3, pp. 163–173, 2006.
- [32] Y. M. Kirova, I. Fromantin, Y. De Rycke et al., "Can we decrease the skin reaction in breast cancer patients using hyaluronic acid during radiation therapy? Results of phase III randomised trial," *Radiotherapy & Oncology*, vol. 100, no. 2, pp. 205–209, 2011.
- [33] F. Fehlaue, S. Tribius, U. Höller et al., "Long-term radiation sequelae after breast-conserving therapy in women with early-stage breast cancer: An observational study using the LENT-SOMA scoring system," *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics*, vol. 55, no. 3, pp. 651–658, 2003.
- [34] R. K. Agrawal, A. Alhasso, and P. J. Barrett-Lee, "First results of the randomized UK FAST trial of radiotherapy hypofractionation for the treatment of early breast cancer (CRUKE/04/015)," *Radiotherapy & Oncology*, vol. 100, no. 1, pp. 93–100, 2011.
- [35] A. M. Brunt, D. Wheatley, J. Yarnold et al., "Acute skin toxicity associated with a 1-week schedule of whole breast radiotherapy compared with a standard 3-week regimen delivered in the UK FAST-Forward Trial," *Radiotherapy & Oncology*, vol. 120, no. 1, pp. 114–118, 2016.
- [36] C. Correa, E. E. Harris, M. C. Leonardi et al., "Accelerated partial breast irradiation: executive summary for the update

- of an ASTRO evidence-based consensus statement," *Practical Radiation Oncology*, vol. 7, no. 2, pp. 73–79, 2017.
- [37] J. Yarnold, A. Ashton, J. Bliss et al., "Fractionation sensitivity and dose response of late adverse effects in the breast after radiotherapy for early breast cancer: long-term results of a randomised trial," *Radiotherapy & Oncology*, vol. 75, no. 1, pp. 9–17, 2005.
- [38] M. Deutsch, "Radiotherapy after lumpectomy for breast cancer in very old women," *American Journal of Clinical Oncology*, vol. 25, no. 1, pp. 48–49, 2002.
- [39] T. Whelan, R. MacKenzie, J. Julian, M. Levine, W. Shelley, L. Grimard et al., "Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer," *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 94, no. 15, pp. 1143–50, 2002.
- [40] T. D. Bates, "The 10-year results of a prospective trial of post-operative radiotherapy delivered in 3 fractions per week versus 2 fractions per week in breast carcinoma," *British Journal of Radiology*, vol. 61, no. 727, pp. 625–630, 1988.
- [41] F. Baillet, M. Housset, C. Maylin et al., "The use of a specific hypofractionated radiation therapy regimen versus classical fractionation in the treatment of breast cancer: A randomized study of 230 patients," *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics*, vol. 19, no. 5, pp. 1131–1133, 1990.

10.2 Segundo artículo

Referencia: Zhao, M., Sanz, J., Rodríguez, N. *et al.* Weekly radiotherapy in elderly breast cancer patients: a comparison between two hypofractionation schedules. *Clin Transl Oncol* (2020).



Weekly radiotherapy in elderly breast cancer patients: a comparison between two hypofractionation schedules

M. Zhao¹ · J. Sanz^{2,3,4} · N. Rodríguez^{2,3,4} · P. Foro^{2,3,4} · A. Reig^{3,4} · I. Membrive^{3,4} · X. Li¹ · Y. Huang¹ · L. Montezuma³ · A. Martínez³ · A. Manuel^{1,3,4}

Received: 14 February 2020 / Accepted: 16 June 2020
 © Federación de Sociedades Españolas de Oncología (FESEO) 2020

Abstract

Purpose Weekly irradiation in breast cancer in elderly patients is a treatment option, whose tolerance may be influenced by the fractionation used. The objective of this study is to compare the tolerance and long-term side effects of two different fractionations.

Materials and methods 47 elderly patients were recruited after conservative or radical treatment that also received irradiation with a dose per fraction of 6.25 Gy or 5 Gy for one session per week, 6 sessions in total. The long-term tolerance results are compared by assessing toxicity using CTCAE version 5.0 scales for dermatitis, telangiectasia, fibrosis and pain of the irradiated breast. In addition, objective parameters of skin status (erythema, hyperpigmentation, elasticity and hydration) by a multi-probe MultiSkin Test-Center system were obtained and compared between groups.

Results After an average follow-up of 5 years, all patients were free of disease and with complete local control. A total of 20 patients with 6.25 Gy fractionation and 27 patients with 5 Gy fractionation have been included. Patients treated with lower fractionation had a lower incidence of dermatitis, telangiectasia, fibrosis, or local pain. The decrease in elasticity measured by the multi-probe system was smaller with the fractionation of 5 Gy. No differences were observed in the other objective parameters.

Conclusion Weekly irradiation with 5 Gy fractionation is better tolerated than with higher fractionation.

Keywords Breast cancer · Elderly patients · Radiotherapy · Weekly hypofractionation

Introduction

The treatment of breast cancer is usually based on conservative surgery followed by radiotherapy, thus achieving excellent results in both local control and survival [1, 2]. The classic treatment schedules of 48–50 Gy in fractions of 2 Gy have been replaced by daily hypofractionated schedules, administering 15–16 fractions between 2.66 Gy and

2.85 Gy [3–5]. Despite being a much shorter fractionation, for some patients it remains uncomfortable, especially in elderly patients, who usually have difficulty in attending the radiotherapy sessions [6, 7].

There is a perception that breast carcinoma in the elderly is less aggressive than breast carcinoma in younger women [8, 9]. The omission of radiotherapy is relatively common in the United States which approximately 15% to 20% of women treated with exclusive conservative surgery and this percentage is even higher in patients aged 70–80 years [10]. Specific survival decrease significantly in elderly patients with breast cancer in those who do not receive standard treatment [11]. Thus, elderly women are more likely to undergo mastectomy alone or a wide local excision followed by hormone therapy [12]. Elderly patients are also less frequently included in clinical trials making the therapeutic impact of new approaches difficult to assess in this population.

To ensure treatment for elderly patients, more comfortable irradiation schedules like the weekly hypofractionation

✉ A. Manuel
 malgara@psmar.cat

¹ Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, Spain

² Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain

³ Radiation Oncology Department, Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, C/ Del Gas s/n Edificio B, sótano -2, 08003 Barcelona, Spain

⁴ Radiation Oncology Research Group, Institut Municipal d'InvestigacióMèdica (IMIM), Barcelona, Spain

have been utilized, which can achieve effects equivalent to conventional treatment in terms of local control, toxicity and quality of life [13, 14].

In a previous study [15], we demonstrated that the weekly hypofractionated schedules in 6 sessions of 6.25 Gy or 5 Gy have the same effectiveness. The objective of this study is to compare the tolerance and late side effects of irradiation treatment with weekly hypofractionation and confirm that our more recent schedule of weekly 5 Gy is better tolerated than the older one of 6.25 Gy.

Materials and methods

Patients

From 1992 to 2017, in our center we have performed weekly irradiation in 486 patients. Of them, 47 patients with long term survival have been included in this analysis. All patients induced signed informed consent to participate in the study. Inclusion Criteria have been patients older than 70 years and/or those patients who do not tolerate daily travel to our radiotherapy department for several reasons such as those associated with concomitant diseases, cognitive impairment (according to the global deterioration scale or GDS of 4 or higher), family and social problems, functional limitation, or place of residence away from the treatment center. The criteria for the choice of initial surgery were the same as those used for young patients. Therefore, I–II stages patients underwent conservative treatment and lymphadenectomy (or sentinel node selective biopsy), and stage III patients were submitted to radical treatment with mastectomy and lymphadenectomy.

Treatment

From 1992 to 2012, the irradiation schedules utilized were 6.25 Gy in 6 weekly fractions and from 2012 to 2017, were 5 Gy in 6 weekly fractions, the total doses administered were 37.5 and 30 Gy, respectively. In patients who had an

involved or close surgical margin (less than 1 mm), boost of the tumor bed was added, with 1 or 2 weekly doses encompassing the surgical bed marked with clips plus a margin of 1.5 cm around. Patients were treated with tridimensional conformal therapy and in more recent years with field in field segmentation or intensity modulated irradiation. When needed, the boost was applied with photons in the majority of cases. Patients who did not receive systemic chemotherapy began irradiation before 8 weeks after surgery and those who received it, 4 weeks after the end of it. Patients were included following the ethical principles for medical research in accordance with the Helsinki declaration and informed consent was obtained from all patients.

Follow-up

Long-term clinical control of the patients was carried out in follow-up and in case of good conditions to perform an exhaustive clinical control. Patients with poor conditions were excluded because of the inability to arrive to our department for evaluation. Patients could be recruited with a minimum follow-up of 12 months. Twenty patients received doses of 6.25 Gy (Group A) and 27 patients received doses of 5 Gy (Group B).

Evaluation

All patients underwent an objective assessment of skin condition. The Multi-Skin-Center system (MC750-B2; CK electronic GmbH; Fig. 1) was used and the parameters of pigmentation (erythema and melanin), hydration and elasticity were assessed. Repeated measures were compared on the affected breast compared with the healthy contralateral breast. The measurements of the cutaneous parameters were carried out twice in the four quadrants of both breasts and the average of the results was calculated. Likewise, tolerance and long-term side effects were evaluated using clinical scales of chronic toxicity assessment according to CTCAE version 5.0. The presence of concomitant diseases (arterial hypertension, heart disease, diabetes, hypercholesterolemia)

Fig. 1 **a** Multi-probe skin tester (Multi-Skin-Center® MC750-B2; CK electronic GmbH, Germany). **b** Test on a patient



was also recorded and their impact on the incidence of chronic toxicity was assessed.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the SPSS v22 software package (IBM SPSS, Chicago, IL). The description of the quantitative variables was carried out by means of the calculation of the mean and standard deviation, and of the categorical variables with the frequency distribution. For comparisons between quantitative variables, the Student's *T* test or Mann–Whitney's *U* test were used when necessary and for the comparison between categorical variables the Chi square test or Fisher's exact test were used.

Results

All 47 patients included received the assigned treatment: they received 6 sessions in 6 weeks, except the 5 patients who had positive or close surgical margin which received 2 extra sessions as a boost. The median follow-up was 5 years (1–17 years). The mean follow-up of group A was 117.8 months, and that of group B was 41.3 months. The disease-free survival for both groups of patients was 100% at the time of the evaluation.

The characteristics of patients are shown in Table 1. The average age was 87.1 years (65.1–96.3 years, in group A of 89 years and group B of 86 years). The median Karnofsky Index (KI) in group A was 90 and in group B 80. Significant differences were undetected in both fractionation

Table 1 Characteristics of patients treated with weekly irradiation

	Total	Group A (6.25 Gy)	Group B (5.00 Gy)	<i>p</i> value
Age (mean, range)	47 patients 87 (65-96)	20 patients 89 (72-96)	27 patients 86 (65-95)	NS
Median karnofsky index	85	90	80	NS
Co-morbidity index (number of comorbidities)	0 comorbidities	8 (17%)	3 (11%)	NS
	1–2 comorbidities	27 (57.4%)	8 (40%)	
	3–4 comorbidities	12 (25.5%)	7 (35%)	
Type of surgery	Lumpectomy	41 (87.2%)	24(88.9%)	NS
	Mastectomy	6 (12.8%)	3(11.1%)	
Tumor size (mean, range)	23 mm (3–60)	22 mm (3–60)	24 mm (4–52)	NS
Histology	Ductal carcinoma	39 (83%)	24 (89%)	NS
	Lobular carcinoma	5 (10.6%)	1 (3.7%)	
	Other	3 (6.3%)	2 (7.4%)	
Stage	I	21 (45%)	11 (41%)	NS
	II	21 (40%)	11 (41%)	
	III	15 (%)	5 (8%)	
Associated intraductal carcinoma	Si	31 (61.7%)	18 (66.7%)	NS
	No	16 (34%)	9 (33.3%)	
Margins	Positive	2 (4.3%)	2 (7.4%)	NS
	Near	9 (19.1%)	4 (14.8%)	
	Negative	36 (76.6%)	21(77.8%)	
Estrogen receptors	Positive	41(87.2%)	24 (88.9%)	NS
	Negative	6 (12.8%)	3 (11.1%)	
Progesterone receptors	Positive	34 (72.3%)	21 (77.8%)	NS
	Negative	13 (27.7%)	6 (22.2%)	
HER 2	Positive	5 (10.6%)	2 (7.4%)	NS
	Negative	41 (89.4%)	25 (92.6%)	
Hormonal treatment	Yes	41 (83%)	21(81.5%)	NS
	No	6 (13%)	5 (18.5%)	
Chemotherapy	Yes	13 (27.7%)	7 (25.9%)	NS
	No	34 (72.3%)	2 (74.1%)	
Targeted therapy	Yes	2 (4.25%)	1 (3.7%)	NS
	No	45 (95.75%)	26 (96.3%)	

groups regarding the presence of concomitant diseases, although it was somewhat higher in group B. The most frequent was arterial hypertension (HT) in two thirds of patients, followed by hypercholesterolemia (50%), diabetes mellitus (30%) and heart disease (27%). There was no difference between the absence or cumulative 1-2 diseases or 3-4 diseases in Fig. 2.

The majority underwent conservative surgery with lumpectomy (87.2%, 41 patients), 12.8% (6 patients) undergoing radical mastectomy. Only one patient was treated at the time of recurrence. Twenty three percent of patients have positive nodes. There were 2 patients with the positive margin of surgery and 9 with close surgical margin. All patients have complete control of disease both at local level and without distant recurrence.

Acute toxicity was published previously [14]. In this subset of patients acute toxicity was lower in the 5 Gy per session group compared to the higher dose (grade 1 of 59.3% versus 40%, and grade 2 of 37% and 45%, respectively) but the differences were not significant. The chronic toxicity, evaluated according to CTCAE version 5.0, in terms of color, telangiectasia, fibrosis and pain of the irradiated breast indicate that there was more incidence in Group A in all these parameters, the values being statistically significant ($p < 0.05$; Table 2). In addition, the degree of toxicity was lower in group B. Thus, the fibrosis of Group A and Group B were 20% and 77% for grade I, 35% and 22% for grade II, 35% and 0 for grade III and 10% and 0% for grade IV, respectively (see Table 2). The same can be said of the grade I chronic dermatitis, which was 50% for group A and 3.7% for group B.

The objective testing of the parameters of skin toxicity (Fig. 3), were different between groups, in favor of group B without reaching statistical significance except in elasticity ($p = 0.001$), which is the parameter that most correlates with chronic toxicity.

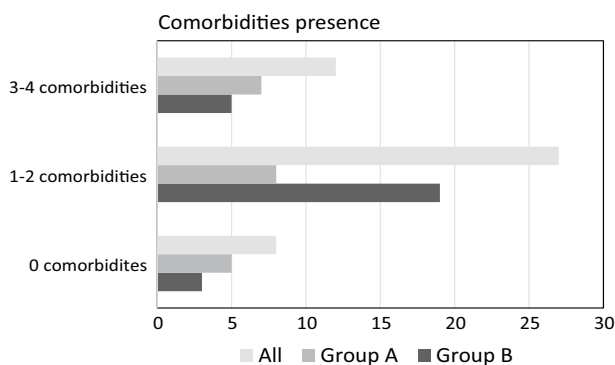


Fig. 2 Incidence of concomitant diseases in both groups

Table 2 Distribution of toxicities and grade according to CTCAE criteria between groups. All differences were statistically significant

Toxicity	Grade of toxicity	Group A (6.25 Gy)	Group B(5 Gy)	p value
Color	0	10 (50%)	26 (96.3%)	< 0.05
	1	10 (50%)	1 (3.7%)	
Telangiectasia	0	12 (60%)	27 (100%)	< 0.05
	1	5 (25%)	0	
	2	3 (15%)	0	
Fibrosis	0	4 (20%)	21 (77.8%)	< 0.05
	1	7 (35%)	6 (22.2%)	
	2	7 (35%)	0	
	3	2 (10%)	0	
Edema	0	15 (75%)	27 (100%)	< 0.05
	1	5 (25%)	0	

Discussion

Conservative surgery treatment followed by radiotherapy obtains good disease control results with good tolerance. Conventional fractionation has been the most common strategy in this context, but moderate daily hypofractionation has long been adopted and has become standard [16]. Also it must be considered the impact of new technologies in the incidence of sequelae; as reported by Fiorentino et al., the use of intensity modulated therapy and volumetric modulated arc therapy resulted in no late toxicities greater than grade 1 when utilizing these techniques in elderly patients [17]. Another treatment option in selected patients with low risk of local relapse is the use of partial irradiation [18].

Although the hypofractionated treatment is much shorter and more comfortable, there is a subgroup of patients, especially the elderly, for whom it remains long and

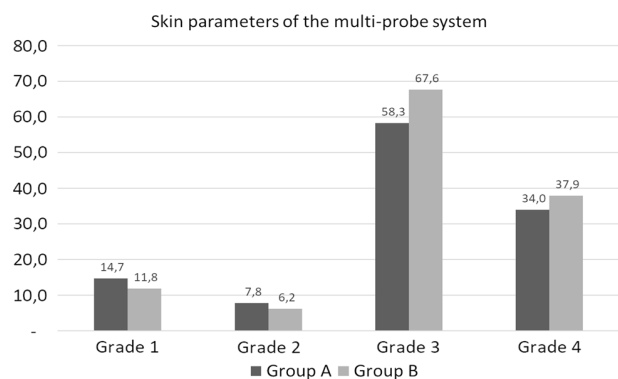


Fig. 3 Average of the values obtained from the objective evaluation of the cutaneous parameters by means of the multi-probe system

uncomfortable. Now we can personalize treatment without compromising disease control results.

Therefore, weekly irradiation schedules with different fractionations have been described. These schedules were initially tested in non-randomized institutional studies [19, 20]. We have tested from the 90's a weekly schedule in breast cancer [21]. The first published clinical trial of a weekly hypo-fractionated radiotherapy schedule appeared in 1987, published by Rostom [22]. It was a phase II trial that applied a dose per session of 6.5 Gy weekly which showed a good result of loco-regional control and an acceptable aesthetic result. In the Rovea et al. [12] study published in 2015, 298 patients undergoing adjuvant radiotherapy with doses of 6 to 6.5 Gy in 5 weekly fractions in 5 weeks were reviewed and shown the local control rates of 98% at 5 years. The results showed that the weekly hypo-fractionated schedule may be a potential alternative to 3-week daily hypofractionation in this subgroup of patients. More recently, Dragun [23] has published a phase 2 study that includes 42 patients who underwent conservative surgery and received weekly hypo-fractionated irradiation at 6 Gy per week for 5 weeks, demonstrating the feasibility of the weekly schedule and a good tolerance.

The "UK FAST" study is the first and only randomized trial to compare the daily schedule and weekly HF [24]. This trial compares the standard of 50 Gy in 25 daily fractions against 2 different weekly HF schemes. They administered 5 fractions over a period of 5 weeks (30 Gy or 28.5 Gy per fraction). Regarding the chronic toxicity of this trial, the effects have been published in 915 patients at 10 years of follow-up [25]. These results show a similar chronic toxicity between the 28.5 Gy schedules for 5 fractions and the 50 Gy scheme for 25 fractions, but in the 30 Gy scheme for 5 sessions was higher. Local recurrence rates were very low for all schemes.

The fractionation utilized that are between 6 or 6.5 Gy have a chronic toxicity of 30%. Although chronic toxicity is usually grade 1 and acceptable to patients, there are a certain number of patients who have grade III and IV fibrosis that compromises quality of life. Also this toxicity usually increases with the time elapsed since irradiation. Therefore, the possibility of modifying the therapeutic scheme that is less toxic at long term has been considered.

In a previous work we demonstrated the usefulness of weekly fractionation in elderly patients. In this study, the fractionation of 6.25 was utilized. The clinical evaluation of these patients suggested that the treatment was effective and well tolerated [26].

In our most recent study, 486 elderly patients were included, administering 5 Gy or 6.25 Gy weekly for 6 weeks [14]. The overall survival according to the Kaplan–Meier method at 5 years was $74.2\% \pm 2.3\%$; disease-free survival was $90\% \pm 1.6\%$; the local relapse-free

survival was $96.5\% \pm 1\%$, which shows that patients died more from other causes and not from their neoplasm. Acute dermatitis was mild and 30.6% had moderate chronic fibrosis.

The result of the present study demonstrates that the use of the newest lower dose per fraction of 5 Gy reduces chronic toxicity. In fact this lower schedule is more approaching the biological equivalent dose obtained by the experimental arm of the UK FAST trial. The reduction in sequelae in the group B could be subjectively confirmed: color, telangiectasia, fibrosis and pain, as well as in terms of the objective evaluation by means of the multi-probe measurement system regarding elasticity. Only this parameter showed a significant difference (Fig. 4). Erythema and melanin are influenced by the previous conditions of the skin and are more related to acute toxicity and hydration depending on the frequency of skin care of the patient. The values obtained through the multi-probe system have been less altered and are comparable to moderate daily hypofractionation or standard fractionation, in terms of erythema and elasticity in group B of our study (unpublished data.).

As a limitation of this study, the number of patients was low, since the patients are elderly, many would die in a short time, usually due to concomitant diseases. Most of them have important limitations because of their comorbidities, displacement problems, and live far from the center, which made difficult to recruit more patients. However, with the data obtained, a favorable result of the weekly hypofractionation of 5 Gy is demonstrated. Another limitation of the study is the difference in follow-up between both groups. Group B has less follow-up, inferior to 5 years, since it was treated in the second period. Despite this, all patients included have a minimum follow-up of 1 year, enough time for chronic toxicity to be evaluated.

In conclusion, we can suggest that the weekly schedule at a dose of 5 Gy \times 6 sessions has fewer side effects on the skin than the 6.25 Gy/dose schedule for 6 sessions. Therefore, it is a schedule that could improve the quality of life for elderly patients with breast cancer.

Funding This study has not received any funding

Data availability All data are available for analysis and review in electronic records.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest All authors declare they have no conflict of interest except Dr Algara that has received consulting honoraria from Sysmex and Aristo and speaking honoraria from Siemens and Roche.

Ethical approval All procedures performed in this study were in accordance with the ethical standards of the institutional research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments.

Informed consent All patients signed an informed consent.

References

- 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;347:1233–41.
- Darby S, McGale P, Correa C, et al. Early breast cancer trialists' collaborative group: effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011;378:1707–16.
- Whelan T, MacKenzie R, Julian J, Levine M, Shelley W, Grimard L, et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:1143–50.
- Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *The Lancet*. 2008;371:1098–107.
- Sanz J, Rodríguez N, Foro P, et al. Hypofractionated boost after whole breast irradiation in breast carcinoma: chronic toxicity results and cosmesis. *Clin Transl Oncol*. 2017;19(4):464–9.
- Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin*. 2001;51:15–36.
- Algara M, Sanz J, Foro P, Reig A, Lozano J, Membrive I, Lacruz M, Quera J, Fernández-Velilla E, Rodríguez de Dios N. Variación en las indicaciones de irradiación externa en el cáncer de mama. Análisis de 4.545 casos (1990–2005). *Rev Senología y Patol Mam*. 2007;20(3):120–4.
- Punglia RS, Weeks JC, Neville BA, Earle CC. Effect of distance to radiation treatment facility on use of radiation therapy after mastectomy in elderly women. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Sep 1;66(1):56–63.
- Morrow M. Breast disease in elderly women. *Surg Clin North Am*. 1994;74:145–61.
- Yancik R, Wesley MN, Ries LA, Havlik RJ, Edwards BK, Yates JW. Effect of age and comorbidity in postmenopausal breast cancer patients aged 55 years and older. *JAMA*. 2001;285:885–92.
- Donato V, Valeriani M, Zurlo A. Short course radiation therapy for elderly cancer patients. Evidences from the literature review. *Crit Rev Oncol/Hematol*. 2003;45(3):305–11.
- Diab SG, Elledge RM, Clark GM. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:550–6.
- Rovea P, Fozza A, Franco P, De Colle C. Once-weekly hypofractionated whole-breast radiotherapy after breast-conserving surgery in older patients: a potential alternative treatment schedule to daily 3-week hypofractionation. *Clin Breast Cancer*. 2015;15(4):270–6.
- Kirova YM, Campana F, Savignoni A, et al. Breast-conserving treatment in the elderly: long-term results of adjuvant hypofractionated and normofractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;75:76–81.
- Sanz J, Zhao M, Rodríguez N, Granado R, Foro P, et al. Once-weekly hypofractionated radiotherapy for breast cancer in elderly patients: efficacy and tolerance in 486 patients. *Biomed Res Int*. 2018;2018:8321871.
- Holloway CL, Panet-Raymond V, Olivetto I. Hypofractionation should be the new 'standard' for radiation therapy after breast conserving surgery. *Breast*. 2010;19:163–7.
- Fiorentino A, Gregucci F, Mazzola R, et al. Intensity-modulated radiotherapy and hypofractionated volumetric modulated arc therapy for elderly patients with breast cancer: comparison of acute and late toxicities. *Radiol Med*. 2019;124(4):309–14.
- Rodríguez N, Sanz X, Dengra J, et al. Five-year outcomes, cosmesis, and toxicity with 3-dimensional conformal external beam radiation therapy to deliver accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;87(5):1051–7.
- Martin S, Mannino M, Rostom A, et al. Acute toxicity and 2-year adverse effects of 30 Gy in five fractions over 15 days to whole breast after local excision of early breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2008;20:502–5.
- Ortholan C, Hannoun-Levi JM, Ferrero JM, et al. Long-term results of adjuvant hypofractionated radiotherapy for breast cancer in elderly patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;61:154–62.
- Algara M, Foro P, Reig A, Lacruz M, Auñón C, Valls A. Edad avanzada y neoplasia de mama. Utilidad del hipofraccionamiento. Resultados preliminares. *Oncología*. 1999;22(4):35–40.
- Rostom AY, Pradhan DG, White WF. Once weekly irradiation in breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1987;13:551–5.
- Dragun AE, Quillo AR, Riley EC, et al. Clinical investigation: breast cancer a phase 2 trial of once-weekly hypofractionated breast irradiation: first report of acute toxicity, feasibility, and patient satisfaction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;85(3):e123–8.
- FAST Trialists Group, Agrawal RK, Alhasso A, Barret-Lee PJ, et al. First results of the randomised UK FAST trial of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer (CRUKE/04/015). *Radiother Oncol*. 2011;100:93–100.
- Brunt M, Haviland J, Sydenham M, et al. FAST phase III RCT of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year results (CRUKE/04/015). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;102(5):1603–4.
- Sanz X, Algara M, Foro P, Reig A, Lozano J, Membrive I, Rodríguez N. Radioterapia hipofraccionada semanal en pacientes de edad avanzada con cancer de mama. *Rev Senol Patol Mam*. 2008;21(4):145–50.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

