

Universidad Católica de Santa María
Facultad de Medicina Humana
Segunda Especialidad en Radioterapia



**“TOXICIDAD DÉRMICA AGUDA Y TARDÍA DE RADIOTERAPIA
HIPOFRACCIONADA EXTREMA EN CÁNCER DE MAMA EN EL
HOSPITAL NACIONAL CARLOS ALBERTO SEGUIN ESCOBEDO 2019-
2021”**

Proyecto de Investigación
presentado por M.C.

Aguirre Urviola Kevin Bryan

para optar el Título de Segunda
Especialidad en Radioterapia

Asesora:

Dra Muñoz Del Carpio Toia Agueda

Arequipa – Perú

2021

RESUMEN

El Cáncer de Mama continua con una incidencia a nivel nacional de 45 mil casos de cáncer de mama. Los pilares de tratamiento de esta enfermedad se basan en esquemas de tratamiento los cuales son la cirugía, quimioterapia y radioterapia. Dichos resultados se valoran según el control local y sistémico que conlleven, así como los grados de toxicidad que desarrollaran los pacientes que reciban estos tratamientos.

En Europa se culminaron los ensayos clínicos definitivos para la aplicación de un fraccionamiento extremo en Radioterapia conformacional de Cáncer de Mama, este esquema reemplaza los 25 días de tratamiento por un esquema corto de 1 semana, mostrando los mismos índices de control local de enfermedad y de toxicidad al tratamiento estándar. Dada las diferencias culturales así como de infraestructura a nivel local, existirán diferencias entre los resultados internacionales, por lo que determinar el grado de toxicidad aguda y tardía de las pacientes con cáncer de mama que fueron tratadas con Radioterapia hipofraccionada extrema en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguín Escobedo entre el 2019 a 2021, sería la primera prueba a la cual deberá ser sometido este esquema de tratamiento teniendo como objetivos principales determinar los grados de toxicidad aguda y tardía que se desarrollaron. Estos resultados demostrarán la seguridad de este nuevo esquema.

Para esto, la evaluación presencial y seguimiento clínico de pacientes que recibieron este esquema de tratamiento serán las principales armas para la estructuración de una base de datos durante los años 2019 a 2021 a fin de compararlos con la escala de Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC). Escala validada a nivel internacional en la cual se basan múltiples estudios clínicos, y una herramienta básica para el seguimiento clínico de la toxicidad derivada por tratamientos con Radioterapia. Esta información reflejará los riesgos y beneficios de este esquema a fin de perfeccionar y modificar la planificación de los distintos tratamientos a nivel institucional.

Palabras Clave: Cáncer de Mama – Radioterapia - Hipofraccionamiento Extremo

ABSTRACT

Breast Cancer continues with a national incidence of 45 thousand cases of breast cancer. The pillars of treatment of this disease are based on treatment schemes which are surgery, chemotherapy and radiotherapy. These results are evaluated according to the local and systemic control they entail, as well as the degrees of toxicity developed by the patients receiving these treatments.

In Europe, the definitive clinical trials were completed for the application of an extreme fractionation in conformational radiotherapy of Breast Cancer, this scheme replaces the 25 days of treatment with a short scheme of 1 week, showing the same indices of local disease control and of toxicity to standard treatment.

Given the cultural differences as well as the infrastructure at the local level, there will be differences between the international results, thus determining the degree of acute and late toxicity of patients with breast cancer who were treated with extreme hypofractionated radiation therapy at the Carlos Alberto National Hospital Seguí Escobedo between 2019 and 2021, would be the first test to which this treatment scheme must be subjected, with the main objectives of determining the degrees of acute and late toxicity that were developed. These results will demonstrate the safety of this new scheme.

For this, the face-to-face evaluation and clinical follow-up of patients who received this treatment scheme will be the main weapons for the structuring of a database during the years 2019 to 2021 in order to compare them with the Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology scale. Group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC). Internationally validated scale on which multiple clinical studies are based, and a basic tool for the clinical monitoring of toxicity derived from radiotherapy treatments. This information will reflect the risks and benefits of this scheme in order to improve and modify the planning of the different treatments at the institutional level.

Key Words: Breast Cancer - Radiotherapy - Extreme Hypofractionation

INDICE GENERAL

RESUMEN	ii
ABSTRACT	iii
PREAMBULO	1
PLANTEAMIENTO TEORICO	3
JUSTIFICACION DEL PROBLEMA	5
MARCO CONCEPTUAL	8
OBJETIVOS	19
PLANTEAMIENTO OPERACIONAL	20
CRONOGRAMA	24
REFERENCIA	25
ANEXOS	30

I. PREÁMBULO

La Organización Mundial de Salud, estima que en el 2004 murieron 519 000 mujeres por cáncer de mama, y la mayoría de las defunciones se registraron en países en desarrollo. La incidencia está en aumentando debido a la mayor esperanza de vida y al mejor diagnóstico precoz y/o tratamiento (1).

En el Perú se sabe que cada año se diagnostican 45 mil casos de cáncer de mama, dicha enfermedad ha sabido mantenerse en el primer lugar de cáncer más común entre la población femenina de nuestro país. Por eso es importante entender los tres pilares de tratamiento del cáncer de mama, que son la cirugía, quimioterapia y radioterapia, los cuales juegan un papel importante en la tasa de curación, control y sobrevida de las pacientes que padecen de esta enfermedad (2).

Como pieza fundamental para el tratamiento de esta patología se encuentra la radioterapia, base angular junto con la cirugía. La teleterapia o radioterapia externa es pieza fundamental, y ha ido evolucionando con el tiempo. Hasta hace poco la técnica convencional ha cedido espacio a técnicas mucho más modernas que tienen el mismo efecto beneficioso de control local y supervivencia, esquemas con menor toxicidad, menor tiempo de tratamiento y similares complicaciones.

Una de esas técnicas de fraccionamiento es la radioterapia hipofraccionada extrema, que nos permite disminuir el tiempo de tratamiento de 3 semanas a solo 1 semana, con aumento de dosis por sesión de tratamiento. Durante décadas, los programas de radioterapia adyuvante para estos pacientes proporcionaron 25 fracciones de 2 Gy durante 5 semanas. Los ensayos controlados aleatorios con seguimiento a largo plazo han confirmado desde entonces que disminuir el fraccionamiento es al menos tan seguro y eficaz como el estándar internacional utilizado anteriormente.

Un programa de 3 semanas de 15 fracciones ha sido el estándar de atención a nivel internacional para la radioterapia locorregional adyuvante para el cáncer de mama temprano desde 2009 y ahora es un estándar internacional para la radioterapia local adyuvante. No hay razón para suponer que 15 fracciones representan los límites inferiores de este enfoque hipofraccionado y acelerado. Los ensayos FAST-Forward probaron dos niveles de dosis de cinco fracciones una vez a la semana, dichos resultados confirman que

dichos fraccionamientos son isoeficaces con el programa de control en términos de control tumoral y efectos en el tejido normal.

Así mismo aunados en una pandemia, y dadas las recomendaciones internacionales de disminuir el contacto y evitar el incremento innecesario de sesiones de tratamiento es que el hipofraccionamiento extremo se convierte en un arma fundamental para el tratamiento del cáncer de mama y así mismo disminuir el riesgo de infección por el COVID19.

Brindar un tratamiento que sea seguro, que tenga la menor cantidad de sesiones de tratamiento necesarias y que no traiga consigo mayor toxicidad del mismo, el del interés del presente estudio avalado en guías internacionales y ensayos clínicos aprobados.

II. PLANTEAMIENTO TEÓRICO

1. Problema de investigación

1.1 Enunciado del problema

“¿Qué grados de toxicidad dérmica aguda y tardía se presentan en la radioterapia externa hipofraccionada extrema en cáncer de mama en el Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo en los periodos 2019-2021?”

1.2 Descripción del problema

1.2.1 Área del conocimiento

Área general : Ciencias de la Salud

Área específica: Medicina Humana

Especialidad : Radioterapia

Línea : Teleterapia

1.2.2 Operacionalización de Variables

Variable	Definición	Indicador	Categoría y valores	Escala
Hipofraccionamiento Extremo de Radioterapia	Esquema de fraccionamiento de Radioterapia de 5 fracciones en 1 semana con intención curativa	Numero de fracciones que recibió radioterapia.	5 a 12	Cuantitativo Discreta
Toxicidad Aguda	Reacciones locales a nivel de la zona de tratamiento producidas por la radiación no mayores a 1 mes	Grados de Radiodermatitis	Grados I - IV	Cualitativo Nominal
Toxicidad Tardía	Reacciones locales a nivel de la zona de tratamiento producidas por la radiación no mayor a 1 mes	Grado de fibrosis de tejido	Grados I - IV	Cualitativo Nominal

1.2.3. Interrogantes básicas:

1. ¿Cuál es la edad y estadio clínico de mujeres con cáncer de mama sometidas a radiación por cáncer de mama?
2. ¿Cuáles son los beneficios de aplicar el fraccionamiento extremo en el tratamiento de radioterapia en cáncer de mama?
3. ¿Cuáles son los grados de toxicidad aguda a nivel dérmico producida por la radioterapia al aplicar el esquema de hipofraccionamiento extremo en el cáncer de mama?
4. ¿Cuáles son los grados de toxicidad crónica a nivel dérmico producida por la radioterapia al aplicar el esquema de hipofraccionamiento extremo en el cáncer de mama?

1.2.4. Tipo de investigación: Aplicada

1.2.5. Diseño de investigación: Observacional

1.2.6. Nivel de investigación: Descriptivo

2. Justificación del Problema

El Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo cuenta con el único servicio de Radioterapia a nivel de la región Sur para tratar a pacientes oncológicos con seguro social de salud. Este servicio se encuentra cada vez más colapsado por la gran demanda de pacientes y la poca oferta de salud, siendo el área de referencia de toda una región.

Es por esto, que se buscan nuevas alternativas de tratamiento que nos ayuden a disminuir el tiempo de espera y de esta forma brindar un tratamiento acorde con los estándares internacionales.

La Radioterapia hipo fraccionada extrema es una de estas alternativas aplicando guías internacionales que abalan dicho tratamiento, sin embargo, aún no se cuenta con datos a nivel institucional de sus beneficios en comparación al tratamiento convencional. Es por esto que es importante para nuestra institución conocer los beneficios de este fraccionamiento de tratamiento y determinar si el tratamiento que se brinda justifica y persigue los estándares internacionales que buscan mejorar las tasas de supervivencia, disminuir las recaídas locales y toxicidad inherentes al tratamiento.

Originalidad: El desarrollo de técnicas para la aplicación de tratamientos en radioterapia externa se debe a la necesidad inherente de la especialidad de evolucionar basándose en la radiobiología aplicada.

La necesidad de aplicar un tratamiento que conlleve menos sesiones de tratamiento permitirá mayor accesibilidad y adherencia al mismo. Así mismo viéndonos envueltos en una pandemia, acudir a un centro hospitalario conlleva un riesgo el cual se incrementa cuando el número de sesiones de tratamiento lo hace de igual forma.

Científica: Múltiples estudios demuestran la factibilidad de este recurso, desde el inicio de fraccionamiento estándar hasta el tratamiento hipofraccionado moderado que hasta hace 10 años se volvió la guía. El desarrollo de un hipo fraccionamiento extremo pasó por muchos estudios en los cuales inicialmente determinaban y equiparaban toxicidad del mismo, y actualmente determinando control de enfermedad y sobrevida a la enfermedad, siendo equiparables con los tratamientos convencionales.

Humana: Dada la alta afluencia de pacientes oncológicos que requieren acceso a tratamiento especializado, disminuir la cantidad de sesiones, permitirá también que nuevos pacientes puedan ser tratados disminuyendo el tiempo de espera para tratamiento. De igual forma para pacientes que no pertenecen a la ciudad, el verse envueltos en un tratamiento que podría corresponder a 2 meses realizarse en 1 semana implicará mejor adherencia al mismo.

Social: El área de Radioterapia del Hospital Nacional Carlos Alberto Según Escobedo, recibe pacientes con diagnóstico oncológico que requieren tratamientos de alta especialidad como lo es la radioterapia externa. Una de las principales patologías a tratar corresponde a pacientes mastectomizadas o con cirugías conservadoras por cáncer de mama, que requieren tratamiento adyuvante con radioterapia. Determinar los beneficios que brinda un tratamiento de 5 días, tendrá alto impacto social dada su mayor adherencia al tratamiento, disminución de tiempos de espera.

Contemporánea: La aplicación de esta técnica corresponde al mayor entendimiento de la radiobiología en cáncer de mamá, dicho desarrollo de tecnología no es sino a partir del año 2016 en el que el interés por hipofraccionar los tratamientos basados en la radiobiología con el fin de mantener un adecuado control de enfermedad y niveles de toxicidad equiparables al estándar. Así mismo siendo envueltos por la pandemia es que gana gran impulso y popularidad. A partir de aquí numerosos estudios demuestran la seguridad del trabajo con el mismo y su consecutiva inserción a las guías de tratamiento a nivel internacional.

Factibilidad: La aplicación de esta técnica de tratamiento es factible, dado que se cuenta con la tecnología conformacional 3D y requerimientos mínimos que permitan aplicar los protocolos de planificación, así como las medidas de protección y evaluación de los planes de tratamiento acorde a las restricciones que indican las guías de tratamiento a nivel internacional.

De igual forma el presente es realizable dado que se cuenta con la fuente de información adecuada, así como recursos económicos y humanos, se contarán con los permisos necesarios y por lo tanto solo faltaría recabar los permisos adecuados al Comité de Ética de la institución y a jefaturas correspondientes para su realización.

Interés Personal: El desarrollo e inserción de tratamiento implicará mayor cantidad de pacientes que puedan acceder a un tratamiento especializado. Determinar los beneficios de este esquema tratamiento me permitirá el mayor entendimiento de la radiobiología de los órganos de interés, así como la respuesta temprana y tardía a una mayor cantidad de dosis por sesión de tratamiento. Así mismo es de propio interés dado que la evolución de nuevas técnicas proveerá de mayor presupuesto con mayor cantidad de puestos de trabajo así como la adquisición de mejores maquinas para brindar el tratamiento.

3. Marco conceptual:

Cáncer de Mama:

A nivel mundial, el cáncer de mama es el cáncer más frecuentemente diagnosticado y la principal causa de muerte por cáncer entre las mujeres, lo que representa el 23% del total de casos de cáncer y el 14% de las muertes por cáncer, aunque hay una variación de cinco veces en la incidencia entre las áreas de alta incidencia tales como Europa Occidental y las áreas de baja incidencia como África (3). La adopción de la mamografía como examen de screening, y el uso de terapia adyuvante (quimioterapia y radioterapia), están contribuyendo a tasas de mortalidad más bajas (4).

En este marco teórico se examinarán las características más destacadas del cáncer de mama, haciendo hincapié en el papel que cumple la radioterapia y más aún la técnica de hipofraccionamiento moderado y extremo.

Factores de riesgo para el cáncer de mama:

Hay múltiples factores que se asocian con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama, pero la mayoría de estos factores transmiten un pequeño a moderado aumento en el riesgo para cada mujer. Se ha estimado que aproximadamente el 50% de las mujeres que desarrollan cáncer de mama no tienen factores de riesgo identificables más allá de la edad y el sexo femenino (5).

Factores familiares:

Los antecedentes familiares de cáncer de mama durante mucho tiempo han sido reconocidos como un factor de riesgo para la enfermedad, pero solo el 5% y el 10% de las mujeres que desarrollan cáncer de mama tienen una verdadera predisposición hereditaria (6).

Predisposición hereditaria al cáncer de mama:

Las mutaciones en la susceptibilidad al cáncer de mama de los genes BRCA1 y BRCA2 están asociados con un aumento significativo en el riesgo de carcinoma de mama y de ovario,

representan el 5% a 10% de todos los cánceres de mama. Estas mutaciones se heredan de forma autosómica dominante. Como resultado, el riesgo estimado de desarrollo del cáncer de mama en portadores de mutaciones varía de 26% a 85%, y el riesgo de cáncer de ovario del 16% al 63%, en los portadores de BRCA1 y BRCA2 (6).

Factores hormonales

El desarrollo de cáncer de mama en muchas mujeres parece estar relacionado con las hormonas reproductivas femeninas, en particular los estrógenos endógenos. La edad temprana de la menarquia, la nuliparidad o la edad tardía al primer embarazo y la edad tardía de la menopausia, aumentan el riesgo de desarrollar cáncer de mama. En las mujeres posmenopáusicas; la obesidad y la terapia de reemplazo hormonal posmenopáusica, se relacionan con niveles altos de estrógeno en plasma, esta hormona se asocia a un mayor riesgo de cáncer de mama. La mayoría de los factores de riesgo hormonales tienen un riesgo relativo de < 2 para el desarrollo de cáncer de mama (7).

Factores dietéticos y estilos de vida

Los estudios observacionales sugieren que las dietas altas de grasa se asociaron con mayores tasas de cáncer de mama que las dietas bajas en grasa. Sin embargo, un metanálisis de ocho estudios epidemiológicos prospectivos no identificó una asociación entre la ingesta de grasa y el riesgo de cáncer de mama en mujeres adultas en los países desarrollados (8).

Diagnóstico

La presencia o ausencia de carcinoma en una sospecha clínica o mamográfica detecto que las anomalías solo se pueden determinar de forma fiable por biopsia de tejido. Una resonancia magnética anormal no indica de forma fiable la presencia de cáncer y una MRI no preocupante no excluye de forma fiable el carcinoma (9).

Estadificación

El sistema de estadificación AJCC basado en la 8va edición ofrece una técnica de planificación así también brinda la cantidad de información necesaria para clasificación y estadificación de riesgo según los hallazgos clínicos, así como anatomopatológicos, esto para la agrupación de los pacientes con respecto al pronóstico. Sin embargo, la estadificación

TNM, aunque sigue siendo importante, dado la innovación de técnicas moleculares como hibridación in situ o inmunohistoquímica definen con mayor precisión los subgrupos con diferentes pronósticos, tanto en términos de pronóstico como de respuesta a tratamientos como Oncotype DX y MammaPrint, se emplean como parte de la toma de decisiones para el tratamiento de cáncer de mama invasivo definiendo la necesidad o no de quimioterapia, la necesidad o no de hormonoterapia, así como el enfoque global del tratamiento.

“Las definiciones para clasificar el tumor primario (T) son las mismas para los clínicos y para la clasificación patológica. El estadio patológico después de la terapia neoadyuvante se designa con el prefijo “yp”. La respuesta completa se define como la ausencia de carcinoma invasivo en los nodos de mama y axilares” (10).

Patología

La clasificación de los cánceres de mama invasivos se ha basado en la apariencia morfológica del cáncer como se ve con un microscopio óptico (11). “El ejemplo de clasificación más ampliamente utilizado es de la organización Mundial de la Salud, basada en el patrón de crecimiento y las características citológicas de las células tumorales invasoras” (12).

El tipo histológico más frecuente en este tipo de patología es el de carcinoma ductal invasivo, el cual corresponde a aproximadamente el 80% de los casos.

“Las clasificaciones histológicas del cáncer de mama recomendadas por el manual de estadificación AJCC incluyen NOS; ductal; inflamatorio; medular, NOS; medular; estroma linfoide; mucinoso; papilar; tubular; lobular; enfermedad de Paget e infiltración; indiferenciada; células escamosas; adenoide quístico; secretora; y cribiforme” (18).

Cirugía Conservadora de Mama

El objetivo de la cirugía conservadora de mama y de la radioterapia es proporcionar equivalente de supervivencia a la mastectomía con preservación de la apariencia estética con una baja tasa de recurrencia. La estabilidad a largo plazo de esta equivalencia fue confirmada por los informes de seguimiento de 20 años de los dos estudios más grandes, los ensayos NSABP B-06 y I Milán (15).

Radioterapia

La radioterapia en Cáncer de mama es uno de los pilares más importantes del tratamiento oncológico con intención curativa de la mano de la evaluación quirúrgica.

Este tipo de tratamiento es aún desconocido en el ambiente médico local, la radioterapia implica la emisión de partículas u ondas de alta energía producida a través de compuesto radioactivos o maquinas capaces de reproducir estas emisiones. Esta energía se libera a través de paquetes de energía denominados fotos los cuales tienen como target el ADN, buscando dañarlos de forma irreparable para de esta forma limitar la replicación, limitar la reparación y como fin el deterioro y muerte celular de la tumoración ya sea a nivel macroscópico o microscópico y/o a nivel de la mama o también a nivel de las cadenas ganglionares referentes a esta región anatómica.

Gray (Gy)

Así como en el sistema métrico, el Gray es la unidad primaria o básica del sistema Internacional de medición, representa la dosis de energía absorbida por kilogramo de peso. Evolucionó durante el tiempo reemplazando al Rad, su equivalente corresponde a 100 rads.

Radioterapia hipofraccionada

“Es una técnica de radioterapia, en la cual se dan menos fracciones con más dosis por fracción para tener el mismo efecto radiobiológico de un esquema convencional. Cabe mencionar que el esquema convencional en cáncer de mama es 50 Gy en 25 fracciones” (18).

Radiobiología de la radioterapia hipofraccionada

Los tumores de mama y el tejido mamario normal pueden tener una α / β adecuadamente bajo. Además, también pueden tener α / β comparable; para los tumores de mama, α / β se estimó en aproximadamente 4 para un análisis retrospectivo (25); y para el tejido mamario normal, α / β podría ser de aproximadamente 3,4. Por lo tanto la aplicación de un esquema de hipo fraccionamiento a la mama de las pacientes puede no conducir a un daño sustancialmente mayor al tejido mamario normal en relación con la destrucción de células

tumorales. Se espera que, para un esquema de hipofraccionamiento, la toxicidad normal del tejido mamario sea aceptable siempre que el BED no exceda el de un tratamiento con fracciones de 50Gy en 25 fracciones (26). Además, con hipofraccionamiento, un tiempo total reducido para el curso del tratamiento debería reducir el potencial de repoblación de las células cancerosas, mejorando así el control local (27).

Desde el año 1999 al 2002, se desarrolló una investigación, en Reino Unido, las cuales se dividieron en 2: START A y el START B; el STAR A, incluyo a 2236 pacientes con cáncer de mama T1-3 N0-1 M0, que necesitaron radioterapia adyuvante poscirugía de conservación (27,28). En este estudio se comparó 2 esquemas de hipofraccionamiento con la finalidad de determinar cuál es el esquema equivalente al convencional; se comparó el de 39 Gy en 13 fracciones vs el de 41.66 Gy en 13 fracciones vs el convencional (50 Gy en 25 fracciones). En una actualización del 2016, con un seguimiento de 10 años; el START A concluye que la tasa de recaída de enfermedad no había diferencia significativa en el grupo que recibió 41.6 Gy vs el grupo de 39 Gy vs el grupo que recibió 50 Gy; pero si se encontró que la induración mamaria moderada, la telangiectasia y el edema mamario fueron menos comunes en el grupo que recibió 39 Gy que en el grupo que recibió 41.6 Gy y el grupo que recibió 50 Gy (29). Un programa de 15 fracciones es ahora el estándar del Reino Unido recomendado por el Instituto Nacional para la salud y la excelencia clínica (NICE), pero es poco probable que represente los límites útiles de hipofraccionamiento para radioterapia de mama completa.

Hay un historial de prescripción fracciones de radioterapia de mama completa una vez a la semana para mujeres demasiado frágiles o de otro tipo incapaz de asistir por horarios convencionales.

“El ensayo FAST del Reino Unido (N = 915) probó dos niveles de dosis de un régimen de 5 fracciones que administraba 1fracción por semana contra un programa de control de 50 Gy en 25 fracciones, definiendo efectos adversos de la radioterapia como criterio de valoración principal. Los dos niveles de dosis de prueba administraron 5 fracciones de 5.7 Gy o 6.0 Gy (dosis total 28.5 Gy o 30 Gy), estimada en iso-efectivo con el régimen de control asumiendo valores alfa /beta de 3.0 Gy o 4.0 Gy, respectivamente” (30).

“Se reclutaron 915 pacientes entre octubre de 2004 y marzo de 2007. Edad media tenía 62,7 años. Solo 17 pacientes (5,2%) desarrollaron descamación húmeda (12 después de 50 Gy, 3 después de 30 Gy, 2 después de 28,5 Gy) de 327 con datos de toxicidad cutánea RTOG disponibles. A una mediana de seguimiento de 28,3 meses (IQR 24,1-33,6), 729 pacientes tenían 2 años evaluaciones fotográficas disponibles, con cambio leve y marcado en la mama aparición en 19,3% y 1,7% después de 50 Gy, 26,2% y 9,3% después de 30 Gy, y 20,3% y 3,7% después de 28,5 Gy” (30).

“Razones de riesgo para cambios leves y marcados para 30 Gy frente a 50 Gy fueron 1,48 (IC 95% 1,06 -2,05) y 6,06 (2,14 -17,20), $p < 0,001$ para la tendencia, favoreciendo 50 Gy; y para 28,5 Gy frente a 50 Gy fueron 1,07 (0,75 -1,54) y 2,25 (0,70 -7,18), $p = 0,26$ para tendencia, favoreciendo 50 Gy. Cualquier efecto adverso moderado / marcado clínicamente evaluado en la mama aumentó en 30 Gy en comparación con 50 Gy (índice de riesgo, HR 2,19, 95%CI 1.46 - 3.29, $p < 0.001$), pero similar para 28.5 Gy (HR 1.33, 95%CI 0.86 -2.08, $p = 0.19$)” (30).

Si los resultados del ensayo aleatorizado propuesto apoyan un programa de 5 fracciones entregado en 1 semana, estos transformarán las prácticas internacionales de radioterapia en cáncer de mama. En conclusión, es justo decir que después de décadas de resistencia evaluando tamaños de fracción de radioterapia más grandes en el cáncer de mama, la opinión de los expertos responde a un conjunto de pruebas acumuladas que respaldan la seguridad y eficacia de este enfoque.

La radioterapia administrada en cinco fracciones no es inferior a el esquema estándar de 3 semanas de acuerdo con el umbral de inferioridad. El nivel de dosis de 26 Gy es similar al 40 Gy en 15 fracciones en términos de valores normales evaluados a niveles de efectos tisulares normales evaluados por el médico, y cambio fotográfico en la apariencia de los senos, y es similar a los efectos tisulares normales esperados después de 46-48 Gy en Fracciones de 2 Gy. La consistencia de los resultados de FAST-Forward con ensayos anteriores de hipofraccionamiento apoya la adopción de 26 Gy en cinco fracciones diarias

como nuevo estándar para mujeres con cáncer de mama operable que requieren adyuvante radioterapia a la mama total o parcial.

Los beneficios del hipofraccionamiento han sido abalados a nivel internacional, sin embargo, fueron desarrollados en otro tipo de población, así como realidades socioeconómicas diferentes. Actualmente no se cuentan con estudios a nivel local y el desarrollo de esta técnica solo se limita a repetirla, esto amerita un compromiso con mayor interés investigativo para de esta forma determinar variables tales como control local de enfermedad y de primera mano los efectos de toxicidad dérmica temprana y tardía en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo.

Para concluir la búsqueda de mayores estudios sobre este esquema de tratamiento pueda extenderse a nivel institucional local de esta forma mejorar nuestros índices de toxicidad y de curación, sobre todo por parte de radioterapia quien brinda un excelente control de enfermedad local así como loco regional. Cabe indicar que la radioterapia será uno de los mejores pilares de tratamiento siempre y cuando el tiempo de demora desde la cirugía no sobrepase los 4 meses de tratamiento, esta demora usualmente viene de la mano, por cursos de quimioterapia demorados, demoras logísticas en la entrega de citas en el servicio de radioterapia, así mismo por la demora en la obtención de cupos para un acelerador lineal, esto dado por la alta carga de pacientes en este servicio; así que un esquema de hipofraccionamiento convendría a un gran avance en todos los aspectos clínicos.

4. Análisis de antecedentes investigativos

4.1 A nivel local.

Título: “Efectos del Estrés en los pacientes con cáncer de mama atendidas en el Hospital Goyeneche, Arequipa, 2018”

Autor: “Peña Monroy, Rosa Elena”

Resumen: “El trabajo de investigación Efectos del Estrés en las Pacientes de Cáncer de mama se realizó en el Servicio de Radioterapia del Hospital Goyeneche de Arequipa en el año 2018. Tuvo como objetivo el lograr determinar los efectos fisiológicos, psicoemocionales y motores que produce el estrés en las pacientes de cáncer de mama; el estudio está constituido por tres indicadores y ocho subindicadores; es de nivel descriptivo y de diseño transversal; se usó como técnica la encuesta en la modalidad de cuestionario y para medir el tipo de estrés y sus efectos, el formulario de preguntas en base a la escala percibida - 10 aplicado a 34 pacientes con cáncer de mama, obteniendo los datos los que fueron procesados a través del sistema de tabulación y de la estadística descriptiva con su respectiva interpretación cualitativa y cuantitativa. Los resultados así obtenidos permitieron llegar a las siguientes conclusiones. PRIMERA: El estrés en las pacientes con cáncer de mama investigadas les produce los efectos fisiológicos siguientes: Alteración de la frecuencia cardiaca en el 70% promedio; alteración de la función muscular en el 53% promedio y alteración de la respiración en el 65% promedio. SEGUNDA: El estrés en las pacientes con cáncer de mama atendidas en el Servicio de Radioterapia del Hospital Goyeneche les produce efectos en la dimensión psicoemocional siguientes: El 50% promedio presentan constantemente síntomas de preocupación, confusión, ansiedad e intranquilidad; el 50% los presentan no constantemente sino en forma esporádica. TERCERA: El estrés en las pacientes con cáncer de mama del Servicio de Radioterapia investigadas les produce efectos en la dimensión espiritual; en el 84% en forma continua y esporádicamente, presentando confusión y/o aflicción espiritual, sentimiento de desesperanza y actitud religiosa de negociación con Dios por su vida” (16).

4.2 A nivel nacional:

Título: “Comparación de las técnicas de planificación “Field in Field” y uso de cuñas para tratamientos de cáncer de mama en radioterapia 3D conformacional”

Autor: “Ballón Estacio, Javier Luis”

Resumen: “Cuando se planifica un tratamiento de radioterapia se prescribe una dosis para el paciente, la cual tiene como objetivo controlar el tumor maligno. Para evitar la sobreexposición, se utilizan dos técnicas de planificación: Field in Field (FIF) y el uso de cuñas. En este estudio cuantitativo y cualitativo se compararon las dos técnicas de planificación de tratamientos de radioterapia para cáncer de mama: La técnica FIF y la técnica de cuñas. Para esta comparación se utilizaron 20 planificaciones de pacientes con cáncer de mama: 10 pacientes con fraccionamiento convencional y 10 con hipofraccionamiento. Se tomaron en cuenta los siguientes parámetros para la comparación: Dosis máxima, Dosis en órganos de riesgo, Índice de homogeneidad (HI), Conformidad en el PTV y Unidades de Monitor. Luego de la comparación, se pudo observar que había más concentración de puntos calientes en los tratamientos con la técnica del uso de cuña, que el índice de homogeneidad y la conformidad en el PTV eran mejores con la técnica FIF y que se utilizaban menos unidades de monitor con esta misma técnica. Por otro lado, la diferencia en la dosis que recibían órganos de riesgo para en las dos técnicas era poco apreciable, siendo menor la dosis con el uso de cuñas” (17).

Título: “Beneficios de la radioterapia hipofraccionada en cáncer de mama en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins 2010-2017”

Autor: “Padilla Soldevilla, Gustavo Anibal”

Resumen: “Objetivo general: Describir los beneficios de la Radioterapia hipofraccionada en los pacientes con cáncer de mama atendidas en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins entre el 2010-2017. En el Perú se sabe que cada año se diagnostican 45 mil mujeres con cáncer de mama, que ha sabido mantenerse en el primer lugar de cáncer más común entre la población femenina de nuestro país. Por

eso es importante entender los tres pilares de tratamiento del cáncer de mama, que son la cirugía, quimioterapia y radioterapia que juegan un papel importante en la tasa de curación, control y sobrevida de las pacientes que padecen de esta neoplasia. Una de esas técnicas es la radioterapia hipofraccionada, que nos permite disminuir el tiempo de tratamiento de cinco semanas (radioterapia convencional), a solo tres semanas, con aumento de dosis por sesión de tratamiento. Como alternativa para mejorar la problemática de nuestras pacientes es que se da importancia de estas alternativas nuevas de tratamiento. La radioterapia hipofraccionada en nuestra institución se viene usando, con conceptos que a priori nos beneficiarían en el tiempo de espera de los pacientes, pero no tenemos datos reales si esta alternativa de tratamiento tiene las mismas tasas de éxito que la radioterapia convencional; es por eso que este estudio busco esclarecer el panorama de este tipo de tratamiento, en los aspectos de la sobrevida, las tasas de recurrencias, la toxicidad y sobrevida libre de enfermedad comparándola con el tratamiento convencional” (18).

4.3 A nivel Internacional:

Título: “Radioterapia de cinco fracciones para el cáncer de mama: FAST-Forward to Implementación”

Autor: “A.M. Brunt, J.S. Haviland, A.M. Kirby, N. Somaiah, D.A. Wheatley, J.M. Bliss, J.R. Yarnold”

Resumen: “El ensayo de fase 3 FAST-Forward informó los resultados de los esquemas de 26 y 27 Gy administrados en 5 fracciones durante 1 semana versus 40 Gy en 15 fracciones durante 3 semanas en 4000 pacientes. Discutimos las preocupaciones planteadas por la comunidad de radioterapia en relación con la implementación de este programa.

Efectos tisulares normales: el régimen de 26 Gy, basado en NTE similar a 40 Gy en 15 fracciones, es el régimen recomendado para la implementación clínica. Hay una tasa absoluta baja de NTE moderada / marcada, estos son cambios predominantemente moderados no severos. Análisis de subgrupos que comparan los

niveles moderados evaluados por el médico no identificaron efectos adversos marcados para 26 Gy versus 40 Gy no muestran evidencia de efectos diferenciales según la edad, el tamaño de la mama, el déficit quirúrgico, la sobreimpresión del lecho tumoral o quimioterapia adyuvante” (30).

Título: “Radioterapia de mama hipofraccionada durante 1 semana versus 3 semanas (FAST-Forward): eficacia a 5 años y normal tardío los efectos tisulares resultan de una no inferioridad multicéntrica, ensayo aleatorizado de fase 3”

Autor: “Adrian Murray Brunt, Joanne S Haviland, Duncan A Wheatley, Mark A Sydenham, Abdulla Alhasso, David J Bloomfield, Charlie Chan, Mark Churn, Susan Cleator, Charlotte E Coles, Andrew Goodman, Adrian Harnett, Penelope Hopwood, Anna M Kirby, Cliona C Kirwan, Carolyn Morris, Zohal Nabi, Elinor Sawyer, Navita Somaiah, Liba Stones, Isabel Syndikus, Judith M Bliss†, John R Yarnold†”

Resumen: “FAST-Forward es un ensayo multicéntrico, de fase 3, aleatorizado, de no inferioridad realizado en 97 hospitales (47 centros y 50 hospitales de referencia) en el Reino Unido. Pacientes de al menos 18 años con carcinoma invasivo de mama (pT1-3, pN0-1, M0) después de la cirugía de conservación de la mama o la mastectomía fueron elegibles. Asignamos pacientes al azar a 40 Gy en 15 fracciones (durante 3 semanas), 27 Gy en cinco fracciones (durante 1 semana) o 26 Gy en cinco fracciones (durante 1 semana) a todo el pecho o la pared torácica. La asignación no se ocultó debido a la naturaleza de la intervención.

En todas las evaluaciones de los médicos de 1 a 5 años, las razones de probabilidad frente a 40 Gy en 15 fracciones fueron 1 · 55 (95% CI 1 · 32 a 1 · 83, $p < 0 · 0001$) para 27 Gy en cinco fracciones y 1 · 12 (0 · 94 a 1 · 34, $p = 0 · 20$) para 26 Gy en cinco fracciones.

Las evaluaciones fotográficas y de los pacientes mostraron un mayor riesgo de efecto tisular normal para 27 Gy frente a 40 Gy, pero no para 26 Gy frente a 40 Gy” (20).

5. Objetivo

5.1. Objetivo Principal

Describir la toxicidad dérmica de la Radioterapia Hipofraccionada Extrema en los pacientes con cáncer de mama atendidas en el servicio de Radioterapia del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo entre 2019 - 2021.

5.3. Objetivos Específicos

1. Identificar la edad y estadio clínico de mujeres con cáncer de mama sometidas a radiación por cáncer de mama.
2. Determinar el grado de toxicidad aguda de las pacientes con cáncer de mama que han sido tratadas con Radioterapia hipofraccionada extrema en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo entre el 2019 a 2021.
3. Determinar el grado de toxicidad crónica de las pacientes con cáncer de mama que han sido tratadas con Radioterapia hipofraccionada extrema en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo entre el 2019 a 2021.

III. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL

1. Técnicas, instrumentos y materiales de verificación

1.1. Técnicas: La técnica de recolección de datos incluye la evaluación presencial y evaluación a historia clínica.

1.2. Instrumentos: El instrumento que nos permitirá registrar y recolectar los datos consignados de la historia clínica, cuyo tratamiento con radioterapia hipofraccionado extrema fue recibido en Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo y que cumplan con los criterios de inclusión considerados, será una Hoja de Registros (**Ver Anexo N° 02**), el cual contará con los datos necesarios para el estudio y la clasificación de toxicidad aguda y crónica establecida por la EORTC como guía internacional para todos los estudios clínicos.

Para que los datos sean evaluados, los hallazgos serán reportados en el instrumento desarrollado para este estudio, los cuales contaran con datos generales, así como específicos de la patología mencionada. En caso sea necesario acceder a la Historia Clínica institucional se deberá realizar los trámites y permisos necesarios del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo, de esta forma no se vea afectado el desarrollo del presente estudio.

1.3. Materiales:

- Computadora con Programas de procesamiento de datos
- Hoja de Datos
- Utilería
- Impresora
- Sistema Operativo Windows 10 Pro
- Soporte estadístico SPSS para Windows 10 Pro
- Microsoft Excel para Windows Pro 10

2. Campo de verificación

2.1. Ubicación espacial: El presente estudio se realizará en el Servicio de Radioterapia del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo, el cual se encuentra ubicado en la esquina de Peral y Filtro s/n, Arequipa.

2.2. Ubicación temporal: La ubicación temporal corresponderá a los datos que se obtendrán de la evaluación y seguimiento a realizar en el servicio de Radioterapia en los años 2019 a 2021.

2.3. Unidades de estudio: La unidad de estudio corresponderá a los pacientes que recibieron tratamiento en el Servicio de Radioterapia del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo por Cáncer de mama que cumplan los criterios de inclusión durante el tiempo estipulado en ubicación temporal.

2.4. Población:

2.4.1. Universo: El universo corresponderá a pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que han recibido atención en el servicio de Radioterapia de Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo.

2.4.2. Muestra: La muestra corresponderá a pacientes que recibieron tratamiento con esquema de radioterapia hipofraccionada extrema desde enero de 2019 hasta Julio 2021 en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo.

2.4.2.1. Criterios de inclusión:

- Paciente con diagnóstico de cáncer de mama que haya recibido tratamiento de Radioterapia con esquema hipofraccionamiento extremo en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo desde enero de 2019 hasta julio de 2021.

- Historia clínica que cuente con datos necesarios (los cuales corresponden a tasa de Sobrevida global, uso o no de quimioterapia, uso o no de hormonoterapia, tasa de supervivencia libre de enfermedad, evaluación por radioterapia, tasa de recaída de la enfermedad, datos clínicos y seguimiento por especialidad de radioterapia o dermatología por toxicidad aguda y tardía).

2.4.2.2. Criterios de exclusión:

- Historia clínica con datos incompletos y/o escaso seguimiento clínico
- Abandono de tratamiento.
- Tratamientos paliativos.
- Esquema hipofraccionamiento moderado o esquema estándar
- Radioterapia neoadyuvante
- Pacientes con antecedentes de colagenopatías y/o antecedentes dérmicos

3. Estrategia de Recolección de datos Organización

3.1. Organización

3.2. Recursos

3.2.1. Humanos:

El autor: Kevin Bryan Aguirre Urviola

Asesora: Dra Agueda Muñoz Del Carpio Toya

3.2.2. Institucionales:

Se contará con permiso de jefatura del Servicio de Radioterapia y se solicitará a la comisión de ética de la institución Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo.

3.2.3. Materiales:

- Computadora para procesamiento de datos
- Hojas de Recolección de datos.
- Material DE Escritorios
- Impresora

- Microsoft Office 2019

3.2.4. Financieros: Se contará con la financiación propia para el estudio, así mismo dado que la entidad es institucional al acceso a historias clínicas será previa autorización de los jefes de servicio y comisión de ética del hospital.

3.3. Validación de los Instrumentos: Se utilizará una hoja de recolección de datos validada y creada para el presente estudio, en la cual se realizará la clasificación y categorización de cada grado de toxicidad aguda o temprana según **Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC)**. Dicha escala se encuentra validada a nivel internacional en la cual se basan múltiples estudios clínicos y también es empleada para la evaluación clínica durante el tratamiento de pacientes que reciben radioterapia externa.

3.4. Criterios para manejo de resultados

3.4.1. Plan de Procesamiento:

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

Los resultados obtenidos serán agrupados y clasificados según las escalas establecidas y ser presentados en cuadros conjuntamente con la interpretación de datos.

Para las variables categóricas: Los resultados se presentarán en cuadros estadísticos de frecuencia y porcentajes categorizados.

Para las variables numéricas: se utilizará la media, la mediana y la desviación estándar para variables continuas, así como los valores mínimos y máximos.

IV. CRONOGRAMA

ACTIVIDADES	2021				
	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio
Búsqueda de antecedentes clínicos	X				
Elaboración del Proyecto	X				
Presentación del Proyecto a comité		X			
Autorización Comité de Ética		X			
Autorización del Hospital Presentación de proyecto			X		
Recolección de datos institucionales				X	
Análisis de datos				X	
Discusión de resultados propios				X	
Elaboración del informe final y presentación					X

V. REFERENCIA

1. Organización Mundial de la Salud. “Cáncer” nota descriptiva.
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>
2. Organización Panamericana de la Salud. “El cáncer de mama en las Américas”.
<http://www2.paho.org>
3. Wood LD, Parsons Dw, Jones S, et al. The genomic landscapes of human breast and colorectal cancers. *Science* 2007; 318:1108-1113.
4. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:1784–1792.
5. Turnbull C, Rahman N. Genetic predisposition to breast cancer: past, present, and future. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2008; 9:321-245.
6. Chenevix-Trech G, Milne RL, Antoniou AC, et al. An international initiative to identify genetic modifiers of cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the consortium of investigators of Modifiers of BRCA1 and BRCA2 (CIMBA). *Breast Cancer Res* 2007; 9:104.
7. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women’s Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003; 289:3243–3253.

8. Alexander DD, Morimoto LM, Mink PJ, et al. Summary and meta-analysis of prospective studies of animal fat intake and breast cancer. *Nutr Res Rev* 2010; 23:169–179.
9. Prentice RL, Caan B, Chlebowski RT, et al. Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer: the Women’s Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006; 295:629–642.
10. King TA, Muhsen S, Patil S, et al. Is there a role for routine screening MRI in women with LCIS? *Breast Cancer Res Treat* 2013; 142:445–453.
26. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th ed. New York: Springer Science + Business Media LLC; 2010.
11. Dillon DA, Guidi AJ, Schnitt SJ. Pathology of invasive breast cancer. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, et al., eds. *Diseases of the Breast*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014 (In Press).
12. Khan SA, Stewart AK, Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery* 2002; 132:620–626, discussion 626–627.
13. Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G, et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol* 2006; 24:2743–2749.
14. Tham YL, Kramer R, Osborne CK. Evaluation of patients for metastasis prior to primary therapy. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. *Diseases of the Breast*, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010:483.

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

16. Peña, R. Efectos del Estrés en los Pacientes con Cáncer de Mama Atendidas en el Servicio de Radioterapia del Hospital Goyeneche. Arequipa, 2018 [Tesis de segunda especialidad]. : Universidad Católica de Santa María; 2019.

17. Ballón, J. Comparación de las técnicas de planificación “Field in Field” y uso de cuñas para tratamientos de cáncer de mama en radioterapia 3D conformacional [Tesis]. PE: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2018.

18. Padilla, G. Beneficios de la radioterapia hipofraccionada en cáncer de mama en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins 2010-2017 []. : Universidad de San Martín de Porres; 2019

20. Murray Brunt A, Haviland J, Wheatley D, Sydenham M, Alhasso A, Bloomfield D et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. 2021.

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

22. Van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, et al. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol* 2001; 19:4224–4237.
23. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, et al. Long-term results of hypofrac- 3 Referencias tionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 362:513–520.
24. Smith BD, Bentzen SM, Correa CR, et al. Fractionation for whole breast irradiation: an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidencebased guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81:59–68.
25. Qi XS, White J, Li XA. Is α/β for breast cancer really low? *Radiother Oncol.* 2011; 100:282–8.
26. Holloway CL, Panet-Raymond V, et al. Hypofractionation should be the new ‘standard’ for radiation therapy after breast conserving surgery. *Breast.* 2010; 19:163–7.
27. Baillet F, Housset M, Maylin C et al. (1990) the use of a specific hypofractionated radiation therapy regimen versus classical fractionation in the treatment of breast cancer: a randomized study of 230 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19:1131–1133
28. START Trialists’ Group, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, et al. The UK standardization of breast radiotherapy (START) trial A of radiotherapy hypo-fractionation for treatment of early breast cancer: A randomized trial. *Lancet Oncol.* 2008; 9(4):331-341.

29. START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, et al. The UK standardization of breast radiotherapy (START) trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: A randomized trial. *Lancet Oncol.* 2008; 371(9618):1098-1107.

30. Brunt, A., Haviland, J., Kirby, A., Somaiah, N., Wheatley, D., Bliss, J. and Yarnold, J., 2021. Five-fraction Radiotherapy for Breast Cancer: FAST-Forward to Implementation.

31. First results of the randomised UK FAST Trial of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer (CRUKE/04/015). *El Servier. Radiotherapy and Oncology* 100 (2011) 93–100.

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

33. Local control with conventional and hypofractionated adjuvant radiotherapy after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in-situ. *El Servier. Radiotherapy and Oncology* 95 (2010) 317–320

VI. ANEXOS:

ANEXO 01

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA ESTUDIO O INVESTIGACIÓN

Yo, _____ de _____ que me identifico con el documento de identidad _____ y que resido en el domicilio de _____ por medio del presente documento hago constar lo siguiente.

- Me han explicado de forma clara el diagnóstico de la enfermedad, que padezco, así como su evolución y los daños que ha generado; al igual que las alternativas de tratamiento para dicha enfermedad.
- He comprendido que mi condición en particular no es muy frecuente y que tiene utilidad académica para investigación y estudios científicos.
- He decido participar voluntariamente en la realización de dichos estudios e investigaciones.
- He aceptado que durante el estudio se me realizaran fotografías, radiografías, exámenes de imágenes, exámenes de laboratorio, exámenes de tejidos, y otras pruebas según convenga.
- Comprendo que todas las pruebas antes mencionadas tienen valor académico y acepto compartir mis datos de forma anónima y confidencial resguardando mi identidad.
- Acepto las condiciones del estudio y confirmo mi compromiso a seguir todas las instrucciones que me brinden los responsables.

Confirmando que luego de ser aclaradas mis dudas comprendo la información me declaro competente, y doy mi consentimiento para participar en el estudio o investigación que se requiere en mi caso.

Firma de paciente _____

Firma de doctor/a _____

Firma de responsable de investigación _____

Fecha _____

ANEXO 02

Ficha Recolección de Datos N° _____				
Historia Clínica				
Edad				
Cáncer de Mama Estadio Clínico				
Fecha inicio Tratamiento				
Fecha término Tratamiento				
Tipo de Cirugía				
Dosis de Tratamiento				
Boost				
TOXICIDAD AGUDA	I	II	III	IV
TOXICIDAD CRÓNICA	I	II	III	IV

Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Acute radiation dermatitis RTOG/EORTC				
Acute effects	Follicular, faint or dull erythema, epilation, dry desquamation, decreased sweating	Tender or bright erythema, patchy moist desquamation, moderate edema	Confluent, moist desquamation other than skin folds, pitting edema	Ulceration, hemorrhage, necrosis
Chronic radiation dermatitis RTOG/EORTC				
Skin	Slight atrophy, pigmentation change, some hair loss	Patchy atrophy, moderate telangiectasia, total hair loss	Marked atrophy, gross telangiectasia	Ulceration