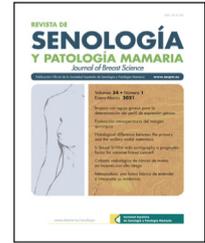




Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



REVISIÓN

Implicaciones de la pandemia en la radioterapia para el cáncer de mama. Radioterapia hipofraccionada



Ximena Briceño Morales* y Clara Briceño Morales

Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

Recibido el 13 de agosto de 2021; aceptado el 16 de diciembre de 2021
 Disponible en Internet el 19 de enero de 2022

PALABRAS CLAVE

Cáncer de Mama;
 Radioterapia
 Hipofraccionada;
 Dosis de Radiación
 Hipofraccionada

Resumen La pandemia por el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) ha puesto a prueba los sistemas de salud de todo el mundo, de una forma tan apremiante que no se veía hace muchos años. Las implicaciones en la atención en salud no afectan únicamente a los pacientes con la COVID-19, sino que son transversales a todas las enfermedades. Específicamente en cáncer de mama, los esquemas de radioterapia hipofraccionada constituyen una alternativa válida y segura que ayuda a disminuir la exposición de las pacientes al nuevo virus, la congestión de las instituciones de salud y los costos propios de los tratamientos oncológicos especializados. En este artículo, se realizó una revisión de la literatura más relevante sobre los regímenes acortados de radioterapia en cáncer de mama: hipofraccionamiento e hipofraccionamiento extremo, y sobre su equivalencia con el fraccionamiento estándar. Al final, se destacan las recomendaciones de diferentes sociedades científicas y expertos internacionales, para considerar esquemas de radioterapia hipofraccionados, a propósito de la contingencia de salud mundial.

© 2021 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Breast Neoplasm;
 Hypofractionated
 Radiotherapy;
 Dose Fractionation
 Radiation

Implications of the pandemic in radiotherapy for breast cancer. Hypofractionated radiation therapy

Abstract The current pandemic due to the new coronavirus (SARS-CoV-2) has put health systems around the world to the test, in a way so urgent that had not been seen in several years. The implications in health care not only affect patients with COVID-19, but they are transversal to all pathologies. Specifically in breast cancer, hypofractionated radiotherapy schemes constitute a valid and safe alternative that helps reduce the exposure of patients to the new virus, the congestion of health institutions and the costs of specialized cancer treatments. In this article, we conducted a review of the most relevant literature on shortened radiotherapy regimens in breast cancer: hypofractionation and extreme hypofractionation, and their

* Autor para correspondencia.
 Correo electrónico: elmastocito@yahoo.com (X. Briceño Morales).

equivalence with fractionation. In the end, the recommendations of different scientific societies and international experts are highlighted, to consider hypofractionated radiotherapy schemes, regarding the global health contingency.

© 2021 SESPM. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El cáncer de mama es el cáncer más frecuentemente diagnosticado en mujeres a nivel mundial. En el 2020 representó el 24,5% (2.261.419) de todos los nuevos casos. Según GLOBOCAN, para Colombia la incidencia y la mortalidad están calculadas en 48,3 y 13,1 por cada 100 mil mujeres, respectivamente¹. El manejo estándar del cáncer de mama incluye un abordaje multidisciplinario desde la cirugía de mama, la oncología clínica y la oncología radioterápica². No obstante, dependiendo de las características clínico-patológicas de la paciente y el tumor, puede ser necesario involucrar otras especialidades³.

La radioterapia (RT) se considera uno de los pilares del tratamiento en el cáncer de mama, su objetivo en la adyuvancia es eliminar la enfermedad subclínica residual tras la cirugía oncológica óptima⁴. Esta modalidad terapéutica ha demostrado no solo disminuir de forma significativa el riesgo de recurrencia local (RL), sino también la mortalidad específica por cáncer de mama², lo cual es cierto tanto en las pacientes que reciben una cirugía conservadora como la mastectomía⁵⁻⁷ (tabla 1).

Como respuesta a la pandemia actual por el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2), las indicaciones y los esquemas de tratamiento con RT han sido reevaluados⁸. El nuevo coronavirus ha puesto a prueba no solo los sistemas de salud en el mundo, sino también la capacidad de los gobiernos para gestionar la situación actual. En este documento, se realiza una revisión de tema que incluye la mejor evidencia disponible sobre los esquemas hipofraccionados de RT en cáncer de mama, y que constituyen una alternativa de tratamiento válida y segura para el manejo de algunas pacientes con cáncer de mama^{9,10}, a propósito de la pandemia.

Materiales y métodos

Para la construcción de este artículo, se realizó una búsqueda de la literatura en las bases de datos electrónicas:

MEDLINE/PubMed y Google Scholar, con los términos [MeSH]: «*Breast Neoplasm*», «*Hypofractionated Radiotherapy*» y «*Dose Fractionation, Radiation*». Se asignaron filtros para seleccionar únicamente los ensayos clínicos controlados (ECC) publicados en inglés en los últimos 15 años. Esta primera búsqueda arrojó un total de 44 estudios. Se excluyeron los documentos con doble publicación, aquellos que no tenían como objetivo principal la comparación de un esquema hipofraccionado vs. el fraccionamiento estándar, los estudios que solo incluyeron a pacientes con carcinoma ductal *in situ* (CDIS) o con enfermedad metastásica, y aquellos que solo evaluaron desenlaces de toxicidad aguda o tardía, o de calidad de vida.

El proceso de selección se realizó en 2 etapas. Inicialmente, las autoras revisaron de manera independiente los 44 títulos y resúmenes. Después seleccionaron solo los estudios que cumplieron con todos los criterios de inclusión de la búsqueda delimitada. En este punto no hubo diferencias entre las autoras. Al final, se incluyeron 9 ensayos clínicos: 6 de RT hipofraccionada en cirugía conservadora de la mama (los estudios START-A y B se evaluaron en un artículo que realizó su análisis agrupado), uno de RT hipofraccionada posmastectomía y 2 de hipofraccionamiento extremo.

En una segunda publicación: «*Implicaciones de la pandemia en la radioterapia para el cáncer de mama. Omisión de la radioterapia*», se revisará la literatura más relevante que existe en torno a la omisión de todo tipo de RT adyuvante, en determinados escenarios del cáncer de mama: CDIS y carcinoma invasivo de bajo riesgo de recurrencia.

Resultados

Radioterapia hipofraccionada

Seis grandes ensayos clínicos evaluaron la eficacia y la seguridad de los regímenes hipofraccionados en el cáncer de mama, y su rendimiento en comparación con el fraccionamiento

Tabla 1 Impacto de la radioterapia en las pacientes con cáncer de mama tratadas con cirugía conservadora o mastectomía

Meta análisis	Estudios (n)	Pacientes (n)	Características de la población	Cualquier primera recurrencia a 10 años	Mortalidad por cáncer de mama a 15 (CC) y 20 (M) años
EBCTCG ⁵ (2011) CC	17	10.801	Mujeres con cáncer de mama tratadas con CC y RT, con ganglios positivos o negativos	RR: 0,52 (IC 95%: 0,48–0,56)	RR: 0,82 (IC 95%: 0,75–0,90)
EBCTCG ⁶ (2014) M y VA	22	8.135	Mujeres con cáncer de mama tratadas con M, VA y RT, con ganglios positivos	RR: 0,75 (IC 95%: 0,67–0,83)	RR: 0,84 (IC 95%: 0,76–0,94)

CC: cirugía conservadora; M: mastectomía; RT: radioterapia; VA: vaciamiento axilar.

estándar^{11–18}. En el estudio del Hospital Royal Marsden se aleatorizaron 1.410 mujeres con tumores pT1-3pN0-1 M0, a recibir un régimen de 50 Gy en 25 fracciones, 39 Gy en 13 fracciones o 42,9 Gy en 13 fracciones. Todas las participantes recibieron una cirugía conservadora, aunque la cirugía axilar varió notablemente (vaciamiento axilar [VA] de los niveles II/III, biopsia de ganglio centinela o ninguna cirugía axilar). Con un seguimiento a 10 años, la tasa de RL ipsilateral de los regímenes hipofraccionados fue similar a la del fraccionamiento estándar: 12,1% con 50 Gy vs. 14,8% con 39 Gy vs. 9,6% con 42,9 Gy. Llamativamente, hubo una diferencia significativa en la probabilidad de RL ipsilateral entre los regímenes de 39 Gy y 42,9 Gy ($p < 0,027$), pero no entre los otros regímenes analizados. En este estudio, la mortalidad no fue un desenlace evaluado¹¹.

Los resultados a 10 años del estudio «canadiense», que incluyó 1.234 mujeres con tumores pT1-2pN0M0, que recibieron una cirugía conservadora y VA, y aleatorizadas a recibir 42,5 Gy en 16 fracciones vs. 50 Gy en 25 fracciones, mostraron que la tasa de RL fue similar en los 2 regímenes: 6,7% con 50 Gy vs. 6,2% con 42,5 Gy (no inferioridad: $p < 0,001$). En el análisis por subgrupos la igualdad se mantuvo, con excepción de las pacientes con tumores de alto grado, en donde el hipofraccionamiento fue inferior en cuanto a control local (HR 3,08; IC 95%: 1,22–7,76). La tasa de supervivencia global (SG) fue de 84,4 vs. 84,6% para los grupos control y comparación, respectivamente ($p = 0,79$). Dado que en este estudio todas las pacientes tenían tumores < 5 cm y ganglios negativos, no se planeó el boost en el lecho tumoral ni la irradiación ganglionar¹².

Haviland, et al.¹³ publicaron en un mismo documento los resultados del seguimiento a 10 años de los estudios START-A y B^{14–16}, que compararon el régimen estándar con los regímenes hipofraccionados de 41,6 Gy y 39 Gy en 13 fracciones (START-A), y 40 Gy en 15 fracciones (START-B). En total, ambos estudios incluyeron 4.451 mujeres con tumores pT1-3pN0-1 M0, que recibieron en su mayoría cirugías conservadoras (A: 85% y B: 82%). Solo un pequeño porcentaje de las pacientes recibió irradiación de la fosa supraclavicular o de la cadena axilar ipsilateral (A: 14% y B: 7%), y boost secuencial del lecho tumoral (A: 61% y B: 43%). En el START-A, las recaídas locorregionales y a distancia, la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la SG no difirieron entre los 3 regímenes. En el START-B, aunque la proporción de las pacientes con recaídas locorregionales fue similar en los 2 esquemas de tratamiento, el régimen de 40 Gy ofreció una ventaja inesperada en SLE a expensas de una menor tasa de recurrencia a distancia: 16,0% para el régimen estándar vs. 12,3% para el hipofraccionado ($p = 0,014$), lo que se tradujo en un beneficio significativo en SG ($p = 0,042$)¹³.

Recientemente, se publicaron los resultados del seguimiento a largo plazo del DBCG HYPO, un estudio que incluyó pacientes > 40 años con cáncer de mama temprano (pT1-2pN0-micM0) o con CDIS. Aquí se aleatorizaron 1.854 pacientes a recibir un régimen estándar de 50 Gy en 25 fracciones vs. 40 Gy en 15 fracciones, después de una cirugía conservadora. El 23,1% recibió un boost secuencial del lecho tumoral, pero ninguna un campo adicional de irradiación ganglionar. A 9 años, el régimen hipofraccionado demostró ser no inferior al fraccionamiento estándar en recurrencia locorregional y SG, con tasas cercanas al 3% (carcinoma invasivo: $p = 0,41$; CDIS: $p = 0,53$) y 93% (general: $p = 0,93$),

respectivamente, para ambos grupos de tratamiento. Igualmente, el efecto sobre la piel de los 2 esquemas fue similar (telangiectasias, despigmentación, apariencia de la herida, edema, induración, etc.), así como la aparición de enfermedad cardíaca o pulmonar, que fue muy rara y no se vio influenciada por el tipo de fraccionamiento administrado¹⁷.

Existe un sexto estudio, de Wang et al.¹⁸ que es ligeramente diferente a los 5 anteriores porque incluyó un 3,3% de las pacientes con estadios clínicos avanzados (pT1-pN2 o pN3), algunas de las cuales recibieron también irradiación ganglionar supra/infraclavicular (3,6%) y axilar (0,3%). En contraste con los 5 estudios previamente mencionados, todas las participantes recibieron un boost secuencial del lecho tumoral. Este ECC aleatorizó 734 pacientes con tumores pT1-2pN0-3 M0 y antecedente de cirugía conservadora, a recibir un régimen estándar de 50 Gy en 25 fracciones, o un esquema hipofraccionado de 43,5 Gy en 15 fracciones. Con una mediana de seguimiento mayor a 70 meses, el régimen hipofraccionado demostró ser no inferior al fraccionamiento estándar en recurrencia locorregional ($p = 0,75$), SLE ($p = 0,42$) y SG ($p = 0,68$). Tampoco hubo diferencias entre los grupos en cuanto a resultados cosméticos pos RT ($p = 0,55$), o toxicidad aguda o tardía, aunque hubo menos toxicidad aguda en la piel grado 2–3 con el esquema acortado ($p = 0,01$).

Estos 6 ECC muestran la seguridad oncológica de los regímenes hipofraccionados en comparación con el fraccionamiento estándar (tabla 2), y aunque no se detallan en este artículo, los resultados cosméticos tras el seguimiento a largo plazo son similares, pero con menor toxicidad en la piel para los regímenes acortados^{19–21}. La preocupación sobre la posible toxicidad tardía (cardíaca, pulmonar, ósea, etc.) asociada al hipofraccionamiento se ha venido diluyendo con los últimos reportes que confirman su seguridad^{21–23}. Sin embargo, dado que en estos estudios la mayoría de las pacientes tenían más de 50 años, tumores tempranos y manejo con cirugía conservadora, existe controversia en cuanto a si sus resultados son aplicables a las pacientes con tumores localmente avanzados o en quienes se realiza mastectomía. De hecho, en la guía de 2011 de la Sociedad Americana de Oncología Radioterápica (ASTRO, por sus siglas en inglés) solo se soportaba el hipofraccionamiento para las pacientes con tumores T1-2N0M0 y > 50 años, aunque no se hacía referencia al tipo de cirugía de la mama²⁴.

En la reunión de ASTRO de 2017, se presentaron los resultados preliminares del estudio de Sun et al.²⁵, que incluyó un grupo distinto de mujeres con tumores localmente avanzados (pT3-4pN2-ypN + M0) y un mayor riesgo de recurrencia. Este ECC, actualizado en 2019, incluyó 820 participantes y las aleatorizó a recibir un régimen de 43,5 Gy en 15 fracciones vs. 50 Gy en 25 fracciones. Todas las pacientes recibieron una mastectomía y VA, lo que es sustancialmente diferente a lo realizado en los 6 estudios previamente mencionados. La RT se administró a la pared costal, la fosa supraclavicular y el nivel III axilar. Ninguna paciente recibió RT de los niveles I y II de la axila o de la cadena mamaria interna. A 5 años, no hubo diferencias entre los grupos en recurrencia locorregional (estándar 8,1% vs. hipofraccionado 8,3%; no inferioridad: $p < 0,0001$), SG (estándar 86% vs. hipofraccionado 84%; $p = 0,52$) o toxicidad aguda o tardía.

Tabla 2 Principales estudios de radioterapia hipofraccionada en cáncer de mama temprano y localmente avanzado

Estudio	Pacientes (n)	Características de la población	Comparación	Recurrencia local o locorregional a 10, 9 ^a y 5 ^b años	Supervivencia global a 10, 9 ^a y 5 ^b años
Royal Marsden (Owen ¹¹ , 2006)	1.410	Mujeres con cáncer de mama pT1-3pN0-1 M0, tratadas con CC	50 Gy vs. 39 Gy/42,9 Gy	39 Gy: HR: 1,81 (IC 95%: 0,96–3,41) 42,9 Gy: HR: 0,77 (IC 95%: 0,36–1,69)	Desenlace de mortalidad no evaluado
«Canadiense» (Whelan ¹² , 2010)	1.234	Mujeres con cáncer de mama pT1-2pN0M0, tratadas con CC	50 Gy vs. 42,5 Gy	HR: 0,92 (IC 95%: 0,55–1,52)	p = 0,79
START-A y B (Haviland ¹³ , 2013)	4.451	Mujeres con cáncer de mama pT1-3pN0-1 M0, tratadas con CC o M	50 Gy vs. 39 Gy/41,6 Gy (START-A) o 40 Gy (START-B)	39 Gy: HR: 1,18 (IC 95%: 0,79–1,76) 41,6 Gy: HR: 0,91 (IC 95%: 0,59–1,38) 40 Gy ^c : HR: 0,77 (IC 95%: 0,51–1,16) 40 Gy ^d : HR: 0,74 (IC 95%: 0,59–0,94)	HR: 1,05 (IC 95%: 0,82–1,34) HR: 0,96 (IC 95%: 0,75–1,22) HR: 0,80 (IC 95%: 0,65–0,99)
DBCG HYPO (Offersen ¹⁷ , 2020)	1.854	Mujeres con cáncer de mama pT1-2pN0-micM0, o con CDIS, tratadas con CC	50 Gy vs. 40 Gy	HR: 0,90 (IC 95%: 0,51–1,59)	HR: 0,98 (IC 95%: 0,65–1,47)
Wang ¹⁸ (2020)	734	Mujeres con cáncer de mama pT1-2pN0-3 M0, tratadas con CC	40 Gy vs. 43,5 Gy	HR: 0,62 (IC 95%: 0,20–1,88)	HR: 1,20 (IC 95%: 0,50–2,80)

BGC: biopsia de ganglio centinela; CC: cirugía conservadora; CDIS: carcinoma ductal in situ; M: mastectomía; VA: vaciamiento axilar.

^a Para el estudio DBCG HYPO.

^b Para el estudio de Wang.

^c Recurrencia locorregional.

^d Recurrencia a distancia.

Llamativamente, menos pacientes en el esquema acortado tuvieron toxicidad aguda cutánea grado 3 ($p < 0,0001$)²⁶ (tabla 3).

Aún faltan datos concluyentes que procedan de ECC consistentes y con seguimiento a largo plazo, que evalúen específicamente el hipofraccionamiento en las pacientes que reciben un campo adicional de irradiación ganglionar, particularmente en la cadena mamaria interna. Por el momento, la evidencia no parece mostrar un empeoramiento de los resultados oncológicos o de la toxicidad aguda o tardía (cutánea, pulmonar, cardíaca, neurológica, de los tejidos de la pared del tórax o de las extremidades superiores, etc.). Los datos de los estudios que hay en curso,

y que evalúan técnicas de RT más modernas, están llamados a dilucidar este asunto²⁷.

Conviene resaltar que aunque los estudios anteriormente citados excluyeron a las pacientes con reconstrucción mamaria inmediata, no se ha logrado demostrar que el hipofraccionamiento empeore los desenlaces oncológicos o estéticos de este grupo de pacientes. De hecho, los esquemas acortados disminuyen los efectos de la RT en los tejidos sanos, limitando así la fibrosis y mejorando los resultados cosméticos²⁸. Se esperan los reportes de 2 ECC que están analizando específicamente el papel del hipofraccionamiento en este escenario, el Alliance 221.505 y el del Dana-Faber Cancer Institute (NCT03422003)^{29,30}.

Tabla 3 Características del estudio de Wang et al. Hipofraccionamiento en las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, posmastectomía

Estudio	Pacientes (n)	Características de la población	Comparación	Recurrencia locorregional a 5 años	Supervivencia global a 5 años
Wang ²⁶ (2019)	820	Mujeres con cáncer de mama pT3-4pN2-y pN + M0, tratadas con M y VA	50 Gy vs. 43,5 Gy	HR: 1,10 (IC 95%: 0,72–1,69)	HR: 1,13 (IC 95%: 0,78–1,62)

M: mastectomía; VA: vaciamiento axilar.

Hipofraccionamiento extremo

Desde 2011 se conocen los resultados preliminares del FAST, un estudio piloto que fue diseñado para evaluar si 2 esquemas hipofraccionados extremos de 28,5 Gy o 30 Gy (una fracción/semana, durante 5 semanas) eran equivalentes al fraccionamiento estándar en cuanto a eventos adversos tardíos en los tejidos de la mama: el edema, la induración, la contracción tisular, las telangiectasias, etc. Aunque este estudio no tuvo el poder estadístico para calcular diferencias en otros desenlaces como control local o supervivencia, a 9,9 años los 3 esquemas fueron numéricamente similares en recurrencia tumoral ipsilateral: 50 Gy: 3, 30 Gy: 4, 28,5 Gy: 4 (n = 11); y mortalidad: 50 Gy: 30, 30 Gy: 33, 28,5 Gy: 33 (n = 96)^{31,32}.

Al inicio de la pandemia por el nuevo coronavirus, cuando más esperados eran sus resultados, se publicó el informe del FAST-Foward, el primer ECC que estableció la seguridad del hipofraccionamiento extremo para las pacientes con tumores pT1-3pN0-1 M0 que recibieron una cirugía conservadora o mastectomía, y biopsia de ganglio centinela o VA. El FAST-Foward comparó 2 esquemas de hipofraccionamiento extremo (27 Gy o 26 Gy en 5 fracciones durante una semana) con el hipofraccionamiento tradicional (40 Gy en 15 fracciones durante 3 semanas). Aunque cerca del 75% de las participantes recibió un boost en el lecho tumoral, ninguna recibió RT ganglionar. En total, se aleatorizaron 4.096 pacientes. Con un seguimiento mayor a 70 meses, los hipofraccionamientos extremos demostraron ser no inferiores al hipofraccionamiento tradicional en control local. No obstante, el régimen de 27 Gy mostró un incremento en el edema, la distorsión, la induración, la contractura de la piel y de los tejidos de la mama/pared del tórax, en comparación con el de 40 Gy. Aún se encuentran pendientes los resultados de supervivencia. Es importante tener en cuenta que si bien este estudio incluyó a pacientes con tamaños tumorales > 5 cm y axila N1, solo el 1,8 y 18,5% de todas las pacientes tenían tumores T3 y metástasis axilares, respectivamente. Adicionalmente, aunque se permitió la inclusión de las pacientes que recibieron una reconstrucción mamaria inmediata, menos del 1% de las participantes recibieron esta intervención³³ (tabla 4).

Hay en curso un subestudio de FAST-Foward que está evaluando los mismos esquemas de hipofraccionamiento extremo en las pacientes que requieren RT axilar o de la fosa supraclavicular³⁴. Es necesario esperar sus resultados antes de poder extrapolar los hallazgos del FAST-Foward a este grupo específico de pacientes.

¿Cuándo considerar la administración de esquemas acortados, a propósito de la pandemia actual?

En un esfuerzo mancomunado por formular oportunamente sugerencias sobre el uso de la RT hipofraccionada (tradicional y extrema) en el cáncer de mama, diferentes sociedades científicas y expertos internacionales publicaron las siguientes recomendaciones^{9,10}:

- Suministrar hipofraccionamiento extremo (5 fracciones) a aquellas pacientes con ganglios negativos, pero que requieran RT (sin boost). Las opciones incluyen 28-30 Gy en 5 fracciones, una vez por semana durante 5 semanas, o 26 Gy en 5 fracciones diarias durante una semana.
- Se debe considerar la RT hipofraccionada en todas las pacientes que requieran irradiación de toda la mama, la pared del tórax o los ganglios linfáticos (40 Gy en 15 fracciones durante 3 semanas). Sin embargo, frente a la irradiación de las cadenas ganglionares, es importante recordar que aunque la evidencia actualmente disponible parece mostrar su equivalencia con la RT estándar, aún falta confirmar estos hallazgos con grandes ECC²⁷.

Discusión

Desde el inicio de la pandemia por el nuevo coronavirus, numerosos artículos científicos han mostrado cómo los pacientes oncológicos son especialmente vulnerables en esta contingencia, porque tienen un mayor riesgo de presentar complicaciones asociadas a la infección, y por los resultados adversos que frecuentemente se generan producto de las demoras en el diagnóstico y los tratamientos³⁵⁻³⁷. En esta contingencia, la RT debe ser priorizada en aquellos pacientes con urgencias oncológicas o con cánceres de rápido crecimiento. Cuando la RT se administra con intención curativa, omitirla o protractarla puede significar la pérdida en el control de la enfermedad³⁸⁻⁴¹. Dado que en el cáncer de mama la RT es complementaria a la cirugía, la terapia dirigida, la quimio y la hormonoterapia, resulta imprescindible evaluar la modificación de los esquemas de tratamiento, en lugar de suspenderlos^{9,10}.

La evidencia anteriormente expuesta, valida el uso de los tratamientos acortados de RT en el manejo de muchas de las pacientes con cáncer de mama, aun cuando existe

Tabla 4 Características del estudio FAST-Foward. Hipofraccionamiento extremo en pacientes con cáncer de mama temprano

Estudio	Pacientes (n)	Características de la población	Comparación	Recurrencia ipsilateral a 5 años	Supervivencia global a 5 años
Fast-Foward (Brunt ³³ , 2020)	4.096 ^a	Mujeres con cáncer de mama pT1-3pN0-1 M0, tratadas con CC o M y VA o BGC	40 Gy vs. 27 Gy/26 Gy	27 Gy: HR: 0,86 (IC 95%: 0,51–1,44) 26 Gy: HR: 0,67 (IC 95%: 0,38–1,16)	Resultados pendientes

CC: cirugía conservadora; M: mastectomía; VA: vaciamiento axilar; BGC: biopsia de ganglio centinela.

^a Solo una pequeña proporción de la población tenía tumores T3 o ganglios positivos.

controversia en algunos grupos de pacientes¹¹⁻¹⁸. La RT hipofraccionada y el hipofraccionamiento extremo se convierten en una alternativa terapéutica muy útil, máxime cuando la condición actual demanda el uso de conductas que busquen reducir los tiempos de los tratamientos y la exposición al nuevo virus^{42,43}. Finalmente, no sobra recalcar que el fundamento oncológico debe primar en el manejo de los pacientes con cáncer, y que las conclusiones que se deriven de los estudios antes enunciados se deben individualizar para cada caso.

Conclusiones

El manejo radioterápico de las pacientes con cáncer de mama durante la contingencia actual, debe incluir las medidas restrictivas que la pandemia demanda, como limitar el número de contactos y el distanciamiento físico y social, pero sin poner en peligro los resultados de las intervenciones onco-específicas. Para el caso de las pacientes con cáncer de mama, la prioridad en la administración de la RT debe estar determinada por la presencia de un cáncer de rápido crecimiento, sangrado tumoral activo, u otros factores de mal pronóstico como el carcinoma inflamatorio, los ganglios positivos, la biología tumoral de alto riesgo, etc. Considerando que la RT requiere asistencias reiteradas a las instituciones de salud, la práctica del hipofraccionamiento y el hipofraccionamiento extremo es hoy más demandada que nunca, máxime al ser equivalente, en ciertos grupos de pacientes, al fraccionamiento estándar, tanto en términos oncológicos como estéticos. En este sentido, hoy en día muchas mujeres son candidatas a tratamientos acortados de RT.

Limitaciones

Aunque esta revisión de tema incluye los estudios más importantes sobre la RT hipofraccionada y el hipofraccionamiento extremo en el manejo adyuvante del cáncer de mama, los criterios de selección empleados por las autoras podrían excluir investigaciones relevantes que se encuentren en curso, o documentos publicados en otros idiomas diferentes al inglés. En este artículo tampoco se puede hacer un análisis en profundidad de los diseños metodológicos y posibles sesgos de los estudios presentados ni de la validez interna de los mismos.

Responsabilidades éticas

Las autoras declaran que han seguido todas las normas éticas para la publicación de artículos de revisión.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Global Cancer Statistics 2020. GLOBOCAN, 2020 [citado 16 enero 2021]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars>.
2. Taghian A. [Internet]. Adjuvant radiation therapy for women with newly diagnosed, non-metastatic breast cancer. UpToDate. 2021 [citado 20 Marzo 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>.
3. Halperin EC, Wazer DE, Perez CA, Brady LW. Principles and practice of radiation oncology 7th. . Breast Cancer Lippincott Williams & Wilkins; 2018;Part E.
4. Yang TJ, Ho AY. Radiation therapy in the management of breast cancer. Surg Clin North Am. 2013;93(2):455-71. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2013.01.002>.
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) Darby S, McGale P, 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61629-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61629-2).
6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). 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;383(9935):2127-35. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60488-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60488-8).
7. Thomas JS, Hanby AM, Russell N, van Tienhoven G, Riddle K, Anderson N, et al. SUPREMO Trial Management Group. The BIG 2.04 MRC/EORTC SUPREMO Trial: Pathology quality assurance of a large phase 3 randomised international clinical trial of postmastectomy radiotherapy in intermediate-risk breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2017;163(1):63-9. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4145-4>.
8. Vordermark D. Shift in indications for radiotherapy during the COVID-19 pandemic? A review of organ-specific cancer management recommendations from multidisciplinary and surgical expert groups. Radiat Oncol. 2020;15(1):140. <https://doi.org/10.1186/s13014-020-01579-3>.
9. Coles CE, Aristei C, Bliss J, Boersma L, Brunt AM, Chatterjee S, et al. International guidelines on radiation therapy for breast cancer during the COVID-19 pandemic. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2020;32(5):279-81. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2020.03.006>.
10. Braunstein LZ, Gillespie EF, Hong L, Xu A, Bakhoum SF, Cuaron J, et al. Breast radiation therapy under COVID-19 pandemic resource constraints—approaches to defer or shorten treatment from a comprehensive cancer center in the United States. Adv Radiat Oncol. 2020;5(4):582-8. <https://doi.org/10.1016/j.adro.2020.03.013>.
11. 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. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70699-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70699-4).
12. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. N Engl J Med. 2010;362(6):513-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0906260>.
13. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, et al, Trialists START. Group. 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;14(11):1086-94. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70386-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70386-3).
14. START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bliss JM, et al. The UK Standardisation of

- Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2008;9(4):331–41. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70077-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70077-9).
15. START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bentzen SM, 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60348-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60348-7).
 16. Hopwood P, Haviland JS, Sumo G, Mills J, Bliss JM, Yarnold JR. START Trial Management Group. Comparison of patient-reported breast, arm, and shoulder symptoms and body image after radiotherapy for early breast cancer: 5-year follow-up in the randomised Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials. *Lancet Oncol.* 2010;11(3):231–40. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70382-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70382-1).
 17. Offersen BV, Alsner J, Nielsen HM, Jakobsen EH, Nielsen MH, Krause M, et al. Danish Breast Cancer Group Radiation Therapy Committee. Hypofractionated versus standard fractionated radiotherapy in patients with early breast cancer or ductal carcinoma in situ in a randomized phase III trial: The DBCG HYPO trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(31):3615–25. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01363>.
 18. Wang SL, Fang H, Hu C, Song YW, Wang WH, Jin J, et al. Hypofractionated versus conventional fractionated radiotherapy after breast-conserving surgery in the modern treatment era: a multicenter, randomized controlled trial from China. *J Clin Oncol.* 2020;38(31):3604–14. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01024>.
 19. Hickey BE, James ML, Lehman M, Hider PN, Jeffery M, Francis DP, et al. Hypofractionated radiation therapy for early breast cancer (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;7: CD003860. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003860.pub4>.
 20. Valle LF, Agarwal S, Bickel KE, Herchek HA, Nalepinski DC, Kapadia NS. Hypofractionated whole breast radiotherapy in breast conservation for early-stage breast cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;162(3):409–17. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4118-7>.
 21. Budach W, Bölke E, Matuschek C. Hypofractionated radiotherapy as adjuvant treatment in early breast cancer. a review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast Care (Basel).* 2015;10(4):240–5. <https://doi.org/10.1159/000439007>.
 22. Liu L, Yang Y, Guo Q, Ren B, Peng Q, Zou L, et al. Comparing hypofractionated to conventional fractionated radiotherapy in postmastectomy breast cancer: a meta-analysis and systematic review. *Radiat Oncol.* 2020;15(1):17. <https://doi.org/10.1186/s13014-020-1463-1>.
 23. Youssef A, Stanford J. Hypofractionation Radiotherapy vs conventional fractionation for breast cancer: a comparative review of toxicity. *Cureus.* 2018;10(10):e3516. <https://doi.org/10.7759/cureus.3516>.
 24. Smith BD, Bentzen SM, Correa CR, Hahn CA, Hardenbergh PH, Ibbott GS, et al. Fractionation for whole breast irradiation: an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(1):59–68. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.04.042>.
 25. Sun GY, Wang SL, Song YW, Jin J, Wang WH, Liu YP, et al. Hypofractionated radiation therapy after mastectomy for the treatment of high-risk breast cancer: 5-year follow-up result of a randomized trial. *Inter J Radia Oncol Biol Phy.* 2017;99(2):S3–4. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.06.024>.
 26. Wang SL, Fang H, Song YW, Wang WH, Hu C, Liu YP, et al. Hypofractionated versus conventional fractionated postmastectomy radiotherapy for patients with high-risk breast cancer: a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(3):352–60. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30813-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30813-1).
 27. Oladeru OT, Dunn SA, Vanbenthuysen LT, Depauw N, Ho AY. New frontiers in hypofractionation for regional nodal irradiation in breast cancer. *Curr Breast Cancer Rep.* 2020;12(4):1–11. <https://doi.org/10.1007/s12609-020-00385-w39>.
 28. Chua BH. Individualised target volume selection and dose prescription after conservative surgery, mastectomy and reconstruction. *Breast.* 2019;48(Suppl 1):S69–75. [https://doi.org/10.1016/S0960-9776\(19\)31128-2](https://doi.org/10.1016/S0960-9776(19)31128-2).
 29. Hypofractionated radiation therapy after mastectomy in preventing recurrence in patients with stage IIa-IIIa breast cancer [Internet]. [citado 10 de Enero 2021]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03414970> NLM identifier: NCT03414970.
 30. Study of radiation Fractionation on patient outcomes After Breast REConstruction (FABREC) for invasive breast carcinoma [Internet]. [citado 10 de Enero 2021]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03422003> May 2019 NLM identifier: NCT03422003.
 31. FAST Trialists group, Agrawal RK, Alhasso A, Barrett-Lee PJ, Bliss JM, Bliss P, et al. First results of the randomised UK FAST Trial of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer (CRUKE/04/015). *Radiation Oncol.* 2011;100(1):93–100. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.06.026>.
 32. Brunt AM, Haviland JS, Sydenham M, Agrawal RK, Algurafi H, Alhasso A, et al. Ten-Year results of FAST: A randomized controlled trial of 5-fraction whole-breast radiotherapy for early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(28):3261–72. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02750>.
 33. Brunt AM, Haviland JS, Wheatley DA, Sydenham MA, Alhasso A, Bloomfield DJ, et al. FAST-Forward Trial Management Group. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395(10237):1613–26. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30932-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30932-6).
 34. Brunt AM. FAST Trial 10 year results. ASTRO Annual Meeting presentation slides. October 21–24, 2018. US. San Antonio, Texas. 2018.
 35. El-Shakankery KH, Kefas J, Cruz SM. Caring for our cancer patients in the wake of COVID-19. *Br J Cancer.* 2020;123(1):3–4. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-0843-5>.
 36. Petrova D, Pérez-Gómez B, Pollán M, Sánchez MJ. Implicaciones de la pandemia por COVID-19 sobre el cáncer en España [Implications of the COVID-19 pandemic for cancer in Spain]. *Med Clin (Barc).* 2020;155(6):263–6. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.04.011>.
 37. Onesti CE, Tagliamento M, Curigliano G, Harbeck N, Bartsch R, Wildiers H, et al. Expected medium- and long-term impact of the COVID-19 outbreak in Oncology. *JCO Glob Oncol.* 2021;7:162–72. <https://doi.org/10.1200/GO.20.00589>.
 38. Yerramilli D, Xu AJ, Gillespie EF, Shepherd AF, Beal K, Gomez D, et al. Palliative radiation therapy for oncologic emergencies in the setting of COVID-19: Approaches to balancing risks and benefits. *Adv Radiat Oncol.* 2020;5(4):589–94. <https://doi.org/10.1016/j.adro.2020.04.001>.
 39. Simcock R, Thomas TV, Estes C, Filippi AR, Katz MA, Pereira IJ, et al. COVID-19: Global radiation oncology's targeted response for pandemic preparedness. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2020;24(22):55–68. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2020.03.009>.
 40. Samiee S, Hadjilooei F, Alamolhoda M, Akhlaghpour S. New policy and regulations for a radiology-oncology center during the COVID-19 outbreak in Tehran. *Iran Adv Radiat Oncol.* 2020;5(4):550–7. <https://doi.org/10.1016/j.adro.2020.04.005>.

41. de Felice F, Polimeni A, Tombolini V. The impact of Coronavirus (COVID-19) on head and neck cancer patients' care. *Radiother Oncol.* 2020;147:84–5. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.03.020>.
42. Montero-Oleas N, Puente-Vallejo R, León-Micheli B, Imbaquingo-Cabrera A, Silva M, Gamarra E, et al. Reduciendo el impacto de COVID-19 sobre la radioterapia oncológica en países en desarrollo: revisión rápida y consenso de expertos [Reducing the impact of COVID-19 on radiation oncology units of developing countries: A rapid review and expert consensus]. *Medwave.* 2020;20(8):e8012 Spanish: <https://doi.org/10.5867/medwave.2020.08.8012>.
43. NHS England. Clinical guide for the management of cancer patients during the coronavirus pandemic [Internet]. [28 de Enero 2021]. Disponible en: <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2020/03/specialty-guide-surgery-and-coronavirus-v1-16-march-2020.pdf>2020.