

TOXICIDAD TEMPRANA EN TRATAMIENTO ULTRAHIPOFRACCIONADO POR CÁNCER DE MAMA

ANDERSON J CEPEDA C ¹, JOSÉ M OLIVARES M ¹, LIXMAR K AGUILAR N ¹, BELKIS M LÓPEZ Z ¹, ANTONIO J BENAVIDES C ¹, MAY LING CARABALLO J ¹, ORIANA A BRITO G ¹, JOSÉ A DORTA C ¹

¹ ONCORAD CDD, CENTRO DIAGNÓSTICO DOCENTE LAS MERCEDES. CARACAS, VENEZUELA.

RESUMEN

OBJETIVO: Evaluar frecuencia gravedad de efectos secundarios tempranos en pacientes que reciben radioterapia toda la mama en 5 sesiones con o sin refuerzo de dosis sobre lecho tumoral, determinar si existe mayor incidencia de eventos adversos en las que reciben refuerzo. **MÉTODO:** 48 pacientes estadio temprano (E0-IIB) recibieron radioterapia (marzo 2023-marzo-2024), se registraron características clínicas, sociodemográficas, tratamiento con quimio y hormonoterapia. Radioterapia aplicada con VMAT, IMRT 5 fracciones dosis total 26 Gy con o sin *boost* integrado (30 Gy), con aceleradores lineales 6MeV. Efectos adversos evaluados según escala RTOG durante tratamiento y seguimiento posterior de tres meses. **RESULTADOS:** Edad media 58±11 años (37-80 años), 60,4 % mama derecha, 75,0 % carcinoma ductal infiltrante, grado histológico 1, 2, 3 20,8 %; 54,2 % y 20,8 % respectivamente. Tamaños tumorales T1c (47,9 %) T2 (35,4 %), sin propagación a otros ganglios. Estadios IA (58,3 %), IIA (29,2 %), perfiles moleculares Luminal A (45,8 %), Luminal B (39,6 %), Her2 (8,3 %) 6,3 % Triple Negativo. Ninguna paciente mostró márgenes positivos, no se realizó preservación o reconstrucción de prótesis.

Quimioterapia neoadyuvante, adyuvante, hormonoterapia aplicadas a 8, 5 y 9 pacientes. Seguimiento promedio de 91±4 días (83-96 días), no toxicidad moderada ni grave, 4 pacientes con radiodermatitis G1, sin diferencias entre pacientes que recibieron refuerzo de dosis en el lecho tumoral (P=0,221). **CONCLUSIONES:** Resultados evidencian que radioterapia ultrahipofraccionada es opción viable, segura para tratamiento del cáncer de mama, con incidencia mínima de toxicidad aguda.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de mama, hipofraccionamiento de la dosis de radiación, radioterapia, recurrencia local, toxicidad aguda.

SUMMARY

OBJECTIVE: Evaluate the frequency, severity early side effects in patients who receive radiotherapy to the whole breast in 5 sessions with or without boost to the tumor bed, to determine if there is a higher incidence of adverse events in those groups. **METHOD:** 48 early-stage patients (E0-IIB) received radiotherapy (March 2023-March 2024), clinical sociodemographic characteristics, treatment with chemotherapy hormone therapy were recorded. Radiotherapy applied with VMAT, IMRT 5 fractions total dose 26 Gy with or without integrated boost (30 Gy), with 6 MeV linear accelerators. The adverse effects evaluated according to the RTOG scale during treatment and subsequent three-month follow-up. **RESULTS:** The mean age 58±11 years (37-80 years), 60.4 % right breast, 75.0 % infiltrating ductal carcinoma, histological grade 1,

ORCID

Antonio Benavides C 0009-0007-9428-2131	edubencla@gmail.com
Oriana Brito 0009-0007-3322-3277	oabg.86@gmail.com
May-Ling Caraballo 0009-0006-7983-6418	mayling01@gmail.com
José Manuel Olivares 0000-0003-1116-6201	josemanuelolivaresm@gmail.com
Belkis López 0000-0002-5426-4971	parima9900@yahoo.com
Lixmar Aguilar 0009-0000-4754-5292	dra.lixmaraguilar@gmail.com
Anderson Cepeda 0009-0005-9711-9853	dr.andersoncepeda@gmail.com
José Dorta 0009-0008-6412-632X	josealejdorta@gmail.com

Recibido: 02/03/2025 Revisado: 01/03/2025

Aceptado para publicación: 11/11/2025

Autor de correspondencia: E-mail: Anderson Cepeda dr.
andersoncepeda@gmail.com

Esta obra está bajo una Licencia [Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).

2, 3 20.8 %; 54.2 % and 20.8% respectively. Tumor sizes T1c (47.9 %) T2 (35.4 %), without spread to other lymph nodes. Stages IA (58.3 %), IIA (29.2 %), molecular profiles Luminal A (45.8 %), Luminal B (39.6 %), Her2 (8.3 %) 6.3 % Triple Negative. No patient showed positive margins, no prosthesis preservation or reconstruction was performed. Neoadjuvant, adjuvant chemotherapy, hormone therapy applied to 8, 5 and 9 patients. Average follow-up 91±4 days (83-96 days), no moderate or severe toxicity, 4 patients with G1 radiodermatitis, no differences between patients who received dose boosting in the tumor bed (P=0.221). **CONCLUSIONS:** Results show that ultrahypofractionated radiotherapy is a viable, safe option for treatment of breast cancer, with minimal incidence of acute toxicity.

KEY WORDS: Breast cancer, radiation dose hypofractionation, radiotherapy, local recurrence, acute toxicity.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la primera neoplasia maligna que afecta a las mujeres a nivel mundial, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2020 hubo una incidencia global de 2,3 millones de nuevos casos con 685 000 decesos ⁽¹⁾. En las Américas, según los datos de GLOBOCAN, en el año 2022 se diagnosticaron 526 431 casos con 109 620 muertes, a su vez, en Latinoamérica y el Caribe se estimaron 220 124 nuevos casos y 59 876 muertes por esta causa ⁽²⁾. Según los datos proyectados por la Sociedad Anticancerosa de Venezuela para el año 2023 la incidencia fue de 8 691 nuevos casos con 3 515 fallecimientos ⁽³⁾.

El manejo del cáncer de mama debe ser multidisciplinario, ya que se requiere además de la cirugía la intervención de especialistas en oncología médica y/o radioterapia (RT) ⁽¹⁾. En estudios aleatorizados y metaanálisis se ha demostrado la eficacia de la terapia radiante posoperatoria a favor de la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad, a su vez, las pacientes que son tratadas con cirugía preservadora más RT tienen menor riesgo

de mortalidad por cáncer y de recurrencias locorregionales ⁽⁴⁾.

Históricamente las dosis de radiación convencional eran de 50 a 50,4 Gy administradas en 25 a 28 sesiones a toda la mama ⁽⁴⁾ más *boost* o sobreimpresión sobre el lecho tumoral en 5 u 8 fracciones adicionales de forma secuencial ⁽⁵⁾, administrando la terapia en un total de 30 a 36 días. A partir de la publicación del estudio del grupo Oncológico de Ontario y de los ensayos START, con el pasar del tiempo el hipofraccionamiento moderado (40,5 Gy en 15 sesiones o 42,56 Gy más *boost* hasta 50,54 Gy en 19 fracciones) comenzó a considerarse un estándar en irradiación de la glándula mamaria, pared costal y áreas de drenaje linfático, con resultados clínicos equiparables a los observados bajo protocolos clásicos y menor incidencia de eventos adversos agudos y crónicos ⁽⁵⁾.

En mayo de 2020 fue publicado el estudio fase 3 FAST-Forward que reclutó 4 096 pacientes tratadas de forma aleatorizada con hipofraccionamiento moderado o esquemas de ultrahipofraccionamiento, una modalidad innovadora que administra dosis más altas de radiación en un menor número de sesiones y que con un seguimiento a 5 años demostró que administrar 26 Gy en 5 sesiones no es inferior a 40,5 Gy en 15 fracciones, en términos de control locorregional y en efectos sobre tejidos sanos en pacientes con cáncer de mama en estadio precoz ⁽⁶⁾.

En Venezuela Sánchez y col., (2023) reclutaron 46 pacientes con carcinomas mamarios en etapas iniciales, tratadas de forma aleatorizada con hipofraccionamiento moderado o ultrahipofraccionamiento, la investigación demostró que la RT administrada en 5 sesiones logra tasas de control local y supervivencia global equiparables a las obtenidas con el protocolo de 19 sesiones con baja toxicidad, concluyendo que es un método seguro y efectivo ⁽⁷⁾.

El tratamiento hipofraccionado para el cáncer de mama presenta diversas ventajas para los pacientes, ya que, al reducir el número de sesiones, disminuye la necesidad de visitas frecuentes al centro de salud, lo que es conveniente en especial para pacientes que viven lejos de la institución donde se tratan o que tienen dificultades para trasladarse. Por otro lado, algunos estudios informan que la incidencia de efectos secundarios locales, tales como, eritema, descamación, edema, dolor e irritación de la piel ^(1,8) puede ser de igual o incluso menor incidencia en comparación con los producidos por un tratamiento convencional o de hipofraccionamiento moderado ^(6,9).

Se considera beneficiosa la sobreimpresión sobre el lecho tumoral en pacientes jóvenes (menores a 45 años), con tumores que tengan un perfil molecular que denote un comportamiento biológico agresivo o cuando existen márgenes positivos. La administración de esta dosis adicional puede darse de forma simultánea bajo la modalidad de *boost* integrado (SIB), sin incrementar el número de días de terapia y sin asociarse a un mayor riesgo de toxicidad aguda o crónica ⁽⁹⁻¹¹⁾.

MÉTODO

Selección y descripción de los participantes

Este estudio observacional, prospectivo y multicéntrico, fue diseñado para evaluar la toxicidad temprana en pacientes con cáncer de mama tratadas con RT ultrahipofraccionada. Fueron pacientes atendidas en ONCORAD y el Centro de Diagnóstico Docente (CDD) las Mercedes, en Caracas, Venezuela, entre marzo 2023 y marzo 2024. Se seleccionaron todas las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en estadio temprano y localmente avanzado posterior a quimioterapia neoadyuvante sin criterio de irradiación de áreas ganglionares, con tumores confinados al tejido mamario, sometidas

a mastectomía preservadora oncológica y con disponibilidad de datos clínicos completos.

Información técnica

El objetivo principal de este estudio es evaluar la frecuencia y gravedad de los efectos secundarios tempranos en las pacientes, y como objetivo secundario, evaluar si la toxicidad está relacionada con la administración de un refuerzo de dosis (SIB) en el lecho tumoral.

Variables

Las variables clínicas y demográficas medidas fueron la edad de las pacientes al momento de la RT, lateralidad de la mama afectada, clasificación histológica del tumor por diagnóstico anatomopatológico, grado histológico o de diferenciación del tumor según el sistema de Bloom-Richardson ⁽¹²⁾, estadificación del tumor según tamaño (T), nódulos (N) y metástasis (M) ⁽¹³⁾, perfil molecular, considerando los subtipos Luminal A y B, HER 2 y Triple negativo, uso de tratamientos como hormonoterapia, quimioterapia neoadyuvante y/o adyuvante, tipo de mastectomía preservadora, número de ganglios linfáticos afectado, estado de los márgenes quirúrgicos (positivos o negativos), presencia de reconstrucción mamaria con o sin prótesis y administración de dosis *boost* de RT al lecho tumoral (SIB).

Evaluación de toxicidad aguda

Las reacciones agudas en la piel fueron evaluadas durante la semana de tratamiento y en los tres meses o 90 días posteriores a la culminación del tratamiento, utilizando la escala RTOG ^(14,15) para clasificar la severidad de radiodermatitis, edema de la mama, induración de la mama y dolor mamario.

Procedimiento de RT

A todas las pacientes se administró Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT) o Arco terapia Volumétrica (VMAT) con o sin

boost integrado, aplicando una dosis total de 26 Gy en 5 fracciones a toda la mama en una dosis/fracción de 5,2 Gy/día. Un grupo recibió *boost* integrado (0,8 Gy/día), logrando administrar un total de 30 Gy al lecho tumoral, según los protocolos institucionales. Fueron utilizados tres aceleradores lineales, dos de la casa Elekta®: modelos Synergy® y Harmony Pro® que cuentan con sistemas de verificación XVI e Iview y software de planificación Mónaco; el otro equipo de RT es de la marca Varian®, modelo Unique® de 120 láminas con sistema de imágenes Portal Vision de S-1000 y programa Eclipse.

Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el comité de ética de cada institución participante. Todas las pacientes firmaron un consentimiento informado antes de la inclusión en el estudio y su información personal fue preservada de acuerdo con los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos establecidos en la Declaración de Helsinki ⁽¹⁶⁾.

Estadística

Se efectuó un análisis descriptivo para representar las características clínicas y demográficas de las pacientes utilizando para las variables cuantitativas su media \pm desviación estándar, así como valor mínimo y máximo ⁽¹⁷⁾, y para las variables categóricas su frecuencia absoluta (número de casos) y relativa (porcentajes). Se aplicó la prueba exacta de Fisher ⁽¹⁷⁾ para determinar si hubo diferencias en el porcentaje de toxicidad en pacientes con y sin refuerzo de dosis en el lecho tumoral. Los análisis fueron realizados utilizando el software estadístico Jamovi, versión 2.3 ⁽¹⁸⁾, tomando como significativos valores de $P < 0,05$. Además, los datos se visualizaron en un tablero de control realizado con la plataforma Google Looker Studio ⁽¹⁹⁾, para consultar interactivamente en Internet y relacionar las características clínicas y

demográficas de las pacientes presentadas como gráficos circulares y de barras ⁽¹⁷⁾.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 48 pacientes en el estudio, de las cuales 41 (85,4 %) proceden de ONCORAD-CDD y 7 (14,6 %) del CDD. La edad media de las pacientes fue de 58 ± 11 años (rango: 37 - 80 años) y sus características iniciales (Cuadro 1) muestran mayor lateralidad en la mama derecha, carcinoma ductal infiltrante como tipo predominante y grado histológico 2. Para la estadificación, el tamaño tumoral más frecuentes fue T1c, seguido por T2, en su mayoría sin propagación a otros ganglios. El número de ganglios por paciente fue de 2,5 con rango entre 1 y 7, mientras que, en las cuatro pacientes con disección de ganglios, se contabilizaron un promedio de 12,2 con rango entre 8 y 18 ganglios. Ninguna paciente presentó metástasis (100,0 % M0). Los estadios predominantes fueron IA y IIA y los perfiles moleculares predominantes fueron Luminal A y B. Ninguna paciente mostró márgenes positivos, y tampoco se realizó preservación o reconstrucción de prótesis mamarias.

La RT fue administrada en 5 fracciones con o sin *boost* integrado concomitante (Cuadro 2). En 8 pacientes se aplicó quimioterapia neoadyuvante y en cinco de forma adyuvante, en dos de ellas se asoció terapia anti Her2 con Trastuzumab. En las pacientes que realizaron hormonoterapia neoadyuvante, 5 (10,4 %) utilizaron Letrozol, 2 (4,2 %) Anastrozol, 1 (2,1 %) usó Exemestane y 1 (2,1 %) Tamoxifeno.

En relación con la toxicidad temprana, con un seguimiento de 91 ± 4 días (rango: 83-96 días) sólo se observaron cuatro pacientes con radiodermatitis en grado 1 (Figura 1), mientras que el edema de la mama, induración de la mama y dolor mamario estuvieron ausentes (G0 en todas

Cuadro 1. Características de las 48 pacientes.

Características de las pacientes (n=48)		n (%)
Lateralidad del primario		
	Mama izquierda	29 (60,4)
	Mama derecha	19 (39,6)
Tipo histológico		
	Ductal infiltrante	36 (75,0)
	Lobulillar infiltrante	5 (10,4)
	Ductal in situ de alto grado	2 (4,2)
	Ductal infiltrante con patrón medular	1 (2,1)
	Lobulillar pleomórfico	1 (2,1)
	Papilar intraquístico	1 (2,1)
	Papilar infiltrante	1 (2,1)
	Mucinoso	1 (2,1)
Grado histológico		
	Grado 1	10 (20,8)
	Grado 2	26 (54,2)
	Grado 3	10 (20,8)
	No informado	2 (4,2)
Estadificación		
	T	
	T1a	1 (2,1)
	T1b	5 (10,4)
	T1c	23 (47,9)
	T2	17 (35,4)
	T3	1 (2,1)
	Tis	1 (2,1)
	N	
	N0	45 (93,8)
	N1	1 (2,1)
	N1 mi	2 (4,2)
Estadio		
	0	1 (2,1)
	IA	28 (58,3)
	IB	2 (4,2)
	IIA	14 (29,2)
	IIB	3 (6,3)
Perfil molecular		
	Luminal A	22 (45,8)
	Luminal B	19 (39,6)
	Her2	4 (8,3)
	Triple Negativo	3 (6,3)
Ganglios positivos		
	0	46 (95,8)
	Sin manejo axilar	1 (2,1)
	1 Micrometástasis	1 (2,1)

las pacientes). La proporción de pacientes con radiodermatitis fue estadísticamente similar en

pacientes con y sin irradiación boost de 30 Gy al lecho tumoral (Cuadro 3).

Cuadro 2. Tratamiento aplicado a las 48 pacientes.

Tratamientos (n=48)	n (%)
RT	
VMAT	
Sin <i>boost</i> integrado (26 Gy)	19 (39,6)
Con <i>boost</i> integrado (26Gy/30 Gy)	26 (54,2)
IMRT	
Sin <i>boost</i> integrado (26 Gy)	3 (6,3)
Otros tratamientos	
Quimioterapia neoadyuvante	8 (16,7)
Quimioterapia adyuvante	5 (10,4)
Hormonoterapia neoadyuvante	9 (18,8)
Mastectomía preservadora	
Con biopsia de ganglio centinela	43 (89,6)
Sin biopsia de ganglio centinela	1 (2,1)
Con disección axilar	4 (8,3)

VMAT= Arco terapia Volumétrica, IMRT= Radioterapia de Intensidad Modulada.

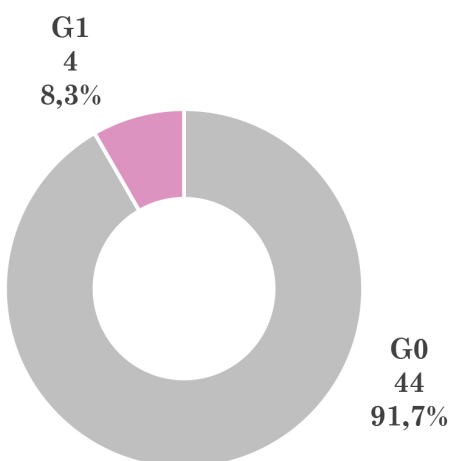


Figura 1. Toxicidad por grado según escala RTOG en 48 pacientes tratadas con RT ultrahipofraccionada.

Cuadro 3. Toxicidad por grado según escala RTOG en 48 pacientes tratadas con RT ultrahipofraccionada, comparando la aplicación de dosis de refuerzo (30 Gy) al lecho tumoral (*boost*).

Toxicidad	Sin refuerzo (26 Gy) n (%)	Con refuerzo (26 Gy/30 Gy) n (%)	Total n (%)	P
Radiodermatitis				
G0	19 (86,4)	25 (96,2)	44 (91,7)	0,221
G1	3 (13,6)	1 (3,8)	4 (8,3)	
Edema de la mama				
G0	22 (100,0)	26 (100,0)	48 (100,0)	*
Induración de la mama				
G0	22 (100,0)	26 (100,0)	48 (100,0)	*
Dolor mamario				
G0	22 (100,0)	26 (100,0)	48 (100,0)	*

Significancia estadística (P) calculada con prueba exacta de Fisher. En los casos con * no se efectuó la prueba, ya que no se registraron toxicidades.

DISCUSIÓN

Características clínicas y patológicas

En este estudio, se evaluó la toxicidad temprana en 48 pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos, tratadas con RT ultrahipofraccionada en dos centros terapéuticos en Caracas. La edad media de las pacientes fue de 58 años, similar a otros estudios que reportan una edad promedio alrededor de los 60 años en cohortes de pacientes con cáncer de mama^(10,20-22).

La lateralidad predominantemente en la mama derecha y el tipo histológico más común siendo el carcinoma ductal infiltrante son hallazgos consistentes con otros estudios, en los que el carcinoma ductal representa el tipo más frecuente de cáncer invasivo, con una frecuencia que varía entre 70 % y 80 %^(23,24). El grado histológico 2 fue el más frecuente, lo cual representa tumores de diferenciación moderada asociados con un pronóstico intermedio⁽²⁴⁾.

En términos de estadificación, la mayoría de las pacientes presentaron tumores T1c y T2, sin propagación a otros ganglios y sin estadios M1, indicando una detección temprana del cáncer⁽¹⁰⁾. Los estadios predominantes IA y IIA indican una enfermedad localizada con buen pronóstico⁽²⁴⁾ y los perfiles moleculares Luminal A y B fueron los más comunes en esta serie, consistente con otros estudios, y cuyo pronóstico es relativamente favorable⁽²⁵⁾.

Tratamiento y toxicidad

La quimioterapia neoadyuvante y adyuvante estuvo limitada a 9 y 5 pacientes respectivamente, mientras que la hormonoterapia se aplicó a 5 pacientes, lo que refleja una selección cuidadosa de pacientes para estos tratamientos, basada en la evaluación de factores de riesgo individuales y características tumorales⁽²⁶⁾. La administración de RT ultrahipofraccionada de 26 Gy en 5 días, con o sin refuerzo (*boost*), es un enfoque moderno que ha sido validado en estudios recientes^(5,6,10,20)

y que evidencian que la RT ultrahipofraccionada produce niveles de toxicidad similares a los observados en tratamientos convencionales ⁽²⁷⁾. En este estudio solo se encontró radiodermatitis G1 en 8,3 % de las pacientes, sin ningún otro efecto adverso, un resultado similar a Chaffai y col. ⁽²¹⁾, quienes en Francia administraron tratamiento ultrahipofraccionado a una cohorte compuesta por 94 % de pacientes con cáncer de mama en estadio temprano, encontrando como toxicidad temprana 27 % de radiodermatitis G1 y ningún otro efecto adverso G2 o G3.

El uso de dosis de refuerzo en el lecho tumoral permite administrar una mayor dosis sin aumentar el número de fracciones de tratamiento. En este estudio, no se encontraron diferencias entre la toxicidad que experimentaron pacientes que recibieron un refuerzo de 30 Gy en el lecho tumoral, al compararlas con aquellas a las que no se les aplicó, lo cual fue consistente con otros estudios ⁽²⁸⁾ y mantiene la ventaja de realizar un tratamiento efectivo y sin efectos adversos severos sin incrementar el tiempo total de tratamiento.

El ensayo FAST-Forward demostró la no inferioridad del tratamiento ultrahipofraccionado en comparación con los esquemas convencionales en términos de toxicidad ^(6,20) y control de la enfermedad ^(6,10). En el presente estudio, la ausencia de toxicidad grave y la limitación de la toxicidad cutánea a cuatro casos de radiodermatitis grado 1 apoyan estos hallazgos, sugiriendo que la RT ultrahipofraccionada es bien tolerada por las pacientes, indistintamente de si se utiliza un refuerzo de dosis sobre el lecho tumoral sin incrementar el número de fracciones.

Implicaciones clínicas

La baja incidencia de toxicidad aguda en este estudio es alentadora y se alinea con la evidencia emergente que respalda la seguridad y eficacia de la RT ultrahipofraccionada en el tratamiento del cáncer de mama. La simplificación del

tratamiento con menos fracciones y una menor duración total, puede mejorar la adherencia y calidad de vida de las pacientes, además de reducir los costos para los pacientes, así como los costos y cargas sobre los sistemas de salud ^(6,27) que pueden atender más pacientes en menor tiempo.

Las limitaciones del estudio incluyen el tamaño de muestra relativamente pequeño y el seguimiento a corto plazo, lo cual no permite evaluar la toxicidad tardía y otros resultados a largo plazo. Estudios con muestras más grandes y seguimientos prolongados son necesarios para confirmar estos resultados y evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo, así como el control local y a distancia de la RT ultrahipofraccionada en el cáncer de mama.

En conclusión, este estudio proporciona evidencia de que la RT ultrahipofraccionada es una opción viable y segura para el tratamiento del cáncer de mama, con una incidencia mínima de toxicidad aguda.

REFERENCIAS

1. Temiz G, Cankaya G, Ozturk A, Ozgen Z. Acute side effects and health care requirements in breast cancer patients treated with radiotherapy. *Saudi Med J*. 2024;45(2):199-204.
2. Cancer Today [Internet]. World Health Organization W, International Agency for Research on Cancer, GLOBOCAN. 2024 [citado 10 de julio de 2024]. Disponible en: URL: <https://gco.iarc.who.int/today/>
3. Villalta DE, Sajo-Castelli AM, Araya LE, Ovalles PJ. Pronósticos de la mortalidad e incidencia de cáncer en Venezuela año 2023. Sociedad Anticancerosa de Venezuela. Disponible en: URL: <https://www.sociedadanticancerosa.org/wp-content/uploads/Boletin-General-2023.pdf>
4. Marta GN, Moraes FY, de Oliveira Franco RC, de Andrade Carvalho H, Gouveia AG, de Lima Gösling GC, et al. Moderately hypofractionated post-operative radiation therapy for breast cancer: Preferences amongst radiation oncologists from countries in Latin America and the Caribbean. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2023;28(3):340-351.

5. Krug D, Baumann R, Combs SE, Duma MN, Dunst J, Feyer P, et al. Moderate hypofractionation remains the standard of care for whole-breast radiotherapy in breast cancer: Considerations regarding FAST and FAST-Forward. *Strahlenther Onkol.* 2021;197(4):269-280.
6. Brunt AM, Haviland JS, Wheatley DA, Sydenham MA, Alhasso A, Bloomfield DJ, 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. *Lancet.* 2020;395(10237):1613-1626.
7. Sánchez C, Ott S, Aguirre L, Vera A, Dávila J, Hernández C. Radioterapia Externa Ultrafraccionada en cáncer de mama estadio precoz. Experiencia preliminar a 2 Años. *Rev Venez Oncol.* 2023;35(3):210-220.
8. Joseph K, Vos LJ, Gabos Z, Pervez N, Chafe S, Tinkel K, et al. Skin toxicity in early breast cancer patients treated with Field-In-Field Breast Intensity-Modulated Radiotherapy versus Helical Inverse Breast Intensity-Modulated Radiotherapy: Results of a Phase III Randomised Controlled Trial. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2021;33(1):30-39.
9. Ba MB, Giudici F, Bellini C, Auzac G, Louvel G, Bockel S, et al. Feasibility and safety of the “One-Week Breast Radiation Therapy” Program. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2024;36(9):e333-e341
10. Montero A, Ciérvide R, Cañadillas C, Álvarez B, García-Aranda M, Alonso R, et al. Acute skin toxicity of ultra-hypofractionated whole breast radiotherapy with simultaneous integrated boost for early breast cancer. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2023;41:100651.
11. Van Hulle H, Vakaet V, Monten C, Deseyne P, Schoepen M, Colman C, et al. Acute toxicity and health-related quality of life after accelerated whole breast irradiation in 5 fractions with simultaneous integrated boost. *Breast.* 2021;55:105-111.
12. Amat S, Penault-Llorca F, Cure H, Le Bouedec G, Achard JL, Van Praagh I, et al. Scarff-Bloom-Richardson (SBR) grading: A pleiotropic marker of chemosensitivity in invasive ductal breast carcinomas treated by neoadjuvant chemotherapy. *Int J Oncol.* 2002;20(4):791-796.
13. Etapas del cáncer de seno. Comprender la estadificación del cáncer mamario [Internet]. 2024 [citado 7 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-seno/compreension-de-un-diagnostico-de-cancer-de-seno/etapas-del-cancer-de-seno.html>
14. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol.* 1995;31(5):1341-136.
15. Huang M, O’Shaughnessy J, Zhao J, Haiderali A, Cortes J, Ramsey S, et al. Evaluation of pathologic complete response as a surrogate for long-term survival outcomes in Triple-Negative breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020;18(8):1096-1104.
16. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki: Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. Declaración de Helsinki jun, 1964. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
17. The Jamovi Project. Jamovi Statistical software. V. 2.3. [Software]. 2022. Disponible en: URL: <https://www.jamovi.org>
18. Google Inc. Google Looker Studio [Software]. California; 2023. Disponible en: URL: <https://lookerstudio.google.com/overview>
19. Brunt AM, Wheatley D, Yarnold J, Somaiah N, Kelly S, Harnett A, et al. Acute skin toxicity associated with a 1-week schedule of whole breast radiotherapy compared with a standard 3-week regimen delivered in the UK FAST-Forward Trial. *Radiother Oncol.* 2016;120(1):114-118.
20. Chaffai I, Cao K, Kissel M, El Ayachy R, Aboudaram A, Fourquet A, et al. Sélection de patientes et tolérance précoce de l’irradiation mammaire selon le protocole « Fast Forward » : Résultats préliminaires]. *Cancer Radiother.* 2022;26(4):542-546.
21. Tortorelli G, Di Murro L, Barbarino R, Cicchetti S, di Cristino D, Falco MD, et al. Standard or hypofractionated radiotherapy in the postoperative treatment of breast cancer: A retrospective analysis of acute skin toxicity and dose inhomogeneities. *BMC Cancer.* 2013;13:230.
22. Barroso-Sousa R, Metzger-Filho O. Differences between invasive lobular and invasive ductal carcinoma of the breast: Results and therapeutic implications. *Ther Adv Med Oncol.* 2016;8(4):261-266.
23. Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, Dabbs DJ, Decker T, Eusebi V, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: The role of histological grade. *Breast Cancer Res.* 2010;12(4):207.

24. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: Highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol.* 2013;24(9):2206-2223.
25. Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. *Lancet.* 2017;389(10074):1134-1150.
26. Bockel S, Louvel G, Brion T, Ung M, Berthelot K, Villaret F, et al. Hypofractionnement extrême en pratique: Les nouvelles indications dans les cancers du sein]. *Cancer Radiother.* 2021;25(6-7):679-683.
27. Burgos-Burgos J, Vega V, Macias-Verde D, Gómez V, Travieso-Aja M, Travieso J, et al. Hypofractionated whole breast irradiation after IORT treatment: Evaluation of acute toxicity and cosmesis. *Clin Transl Oncol.* 2021;23(1):179-182.