

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



**“PERFIL MOLECULAR COMO FACTOR PREDICTIVO DE RECURRENCIA
EN LOS DIFERENTES FRACCIONAMIENTOS DE RADIOTERAPIA
ADYUVANTE EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA”**

Por

DR. GERARDO CUAMANI MITZNAHUATL

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN RADIO ONCOLOGIA**

NOVIEMBRE, 2023

**“PERFIL MOLECULAR COMO FACTOR PREDICTIVO DE RECURRENCIA
EN LOS DIFERENTES FRACCIONAMIENTOS DE RADIOTERAPIA
ADYUVANTE EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA”**

Miguel Souto

DR. MIGUEL ÁNGEL SOUTO DEL BOSQUE
DIRECTOR DE TESIS

Cindy Sharon Ortiz Arce

DRA. CINDY SHARON ORTIZ ARCE
CO-DIRECTOR DE TESIS

Julia Angelina Sáenz Frías

DRA. JULIA ANGELINA SÁENZ FRÍAS
ASESOR DE TESIS

Manuel Fidencio Guerrero Garza

DR. MANUEL FIDENCIO GUERRERO GARZA
DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

Leslie Shantal Velarde Borjas

DRA. LESLIE SHANTAL VELARDE BORJAS
JEFA DE DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

Cindy Sharon Ortiz Arce

DRA. CINDY SHARON ORTIZ ARCE
JEFA DE DIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

Pedro Ruben Leon Arceo

DR. PEDRO RUBEN LEON ARCEO
JEFE DE SERVICIO O DEPARTAMENTO

Felipe Arturo Morales Martínez

DR. Med. FELIPE ARTURO MORALES MARTÍNEZ
SUBDIRECTOR DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **1901**
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES No. 25, Centro Médico Nacional del Noroeste, Monterrey, Nuevo León

Registro COFEPRIS **17 CI 19 039 048**
Registro CONADÉTICA COMBIOÉTICA **19 CET 006 2017121**

FECHA **Jueves, 19 de enero de 2023**

M.E. MIGUEL ANGEL SOUTO DEL BOSQUE

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **PERFIL MOLECULAR COMO FACTOR PREDICTIVO DE RECURRENCIA EN LOS DIFERENTES FRACCIONAMIENTOS DE RADIOTERAPIA ADYUVANTE EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**.

Número de Registro Institucional
R-2023-1901-011

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

José María Sepulveda Nuñez
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 1901

Impreso

 **Comité Mexicano de Investigación en Salud**
C.M.I.S. C.A. 172949
12500 T.L. 08221616

IMSS
SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

Agradezco

El apoyo incondicional de mi madre, la presencia en todo momento de mis hermanos, a mis amigos por los grandes momentos compartidos y a mis maestros por lo enseñado.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESÚMEN	6
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN	7
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS	17
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS	18
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS	19
Capítulo VI	
6. RESULTADOS	26
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN	33
Capítulo VIII	
8. CONCLUSIÓN	38
Capítulo IX	
9. ANEXOS	41
9.1 Hoja de recolección de datos	41
Capítulo X	
10. BIBLIOGRAFÍA	42
Capítulo XI	
11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO	47

1.- RESUMEN

Introducción: La radioterapia es parte esencial del tratamiento en las pacientes con cáncer de mama, el hipofraccionamiento tiene ventajas y se ha utilizado cada vez más, sin embargo, hay escasa información acerca de la relación del hipofraccionamiento de radioterapia y la biología molecular del tumor con el control local.

Objetivo: Evaluar el papel del perfil molecular como factor predictivo de recurrencia en los fraccionamientos alterados de radioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama en el Hospital de especialidades número 25 del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Material y métodos: Estudio retrospectivo; observacional, comparativo, unicentrico. Se incluyeron casos con cáncer de mama que recibieron radioterapia adyuvante de enero a diciembre de 2016. Se analizó la relación del perfil molecular con el fraccionamiento de radioterapia y el control local de la enfermedad, se utilizó estadística descriptiva, análisis bivariado y curvas de supervivencia de Kaplan- Meier.

Resultados: Se revisaron 180 casos, de los cuales 116 (64.4 %) tuvieron RE positivos, 111 (61.7 %) tuvieron RP positivos y 42 (23.3 %) HER 2 sobre expresado, 52.2 % de los casos recibieron 50 Gy en 25 fracciones en esquema convencional y 47.2 % de los casos; 40.5 Gy en 15 fracciones en esquema hipofraccionado. Se observó mejor supervivencia libre de recurrencia locorregional a 5 años en el luminal A independientemente del tratamiento y en el subtipo triple negativo tratado con hipofraccionamiento: luminal A; Convencional 92.7 % vs hipofraccionamiento 100 % $p = 0.133$. Luminal B; convencional: 84.6 % vs hipofraccionamiento: 88.9 % $p = 0.602$. Her 2; Convencional 75 % vs hipofraccionamiento 90.9 % $p = 0.371$. Triple negativo; Convencional 73.7 % vs hipofraccionamiento 100 % $p = 0.030$.

Conclusión: La asociación entre la biología molecular en el cáncer de mama y los diferentes fraccionamientos de radioterapia adyuvante muestra un impacto favorable entre el hipofraccionamiento moderado y la supervivencia libre de recurrencia locorregional en este estudio, los grupos mayormente beneficiados son el triple negativo y luminal A.

2.- INTRODUCCIÓN

Epidemiología

El cáncer de mama representa la causa de muerte más importante por neoplasia maligna en mujeres a nivel global, aproximadamente se presentan 2.0 millones de nuevos casos de esta patología por año. En el año 2020 se documentaron 626,679 muertes por esta patología, ubicándose en el 5o lugar a nivel global.¹

En México, datos proporcionados por la Agencia Internacional para la Investigación en cáncer muestran que en 2020 hubo 27,283 casos nuevos de cáncer de mama y 6,884 pacientes por fallecieron por este tumor.¹ Se estima que la incidencia y mortalidad aumente para el año 2040.

Manifestaciones clínicas

El cáncer de mama tiene diferentes presentaciones clínicas: desde un hallazgo en un estudio de imagen por tamizaje en una mujer asintomática, así como presencia tumor en la mama, engrosamiento o retracción en la mama, salida de sangre por el pezón, o bien nódulos axilares por metástasis del tumor en mama, también se pueden presentar metástasis a órganos a distancia, entre los órganos más afectados destacan: pulmones, huesos e hígado y mama sistema nervioso central.²

Diagnóstico

En el abordaje un paciente con cáncer de mama, una historia clínica adecuada y exploración física dirigida proporcionarán datos de utilidad para un diagnóstico oportuno.² El examen clínico de mama no está estandarizado; la técnica Mammacare es el método recomendado debido a su enfoque en exploración y en palpación y por su validez externa.³

Los estudios de gabinete aportan información para documentar enfermedad no detectable por clínica, determinar órganos afectados por la enfermedad y caracterizar de una mejor manera las lesiones. El estudio más importante para el diagnóstico definitivo de cáncer de mama es el estudio de histopatología y pruebas moleculares adicionales de las lesiones probables de cáncer. ^{2,3}

Factores pronósticos

Los factores pronósticos y predictivos son características biológicas y clínicas que nos aportan información normal conducta terapéutica, además de que nos permiten estimar el pronóstico de las pacientes. Entre los factores más importantes se encuentran, características biológicas del tumor primario, expresión de los receptores hormonales, estado del receptor Her2, afectación a ganglios linfáticos, presencia de enfermedad metastásica, y características clínicas de las pacientes.⁴

Los ganglios linfáticos axilares son el principal sitio de metástasis en el cáncer de mama, la adecuada estadificación de ganglios axilares es imperativo, debido a que la presencia de células neoplásicas metastásicas en los ganglios axilares linfáticos es un factor pronóstico importante que impacta en el control local y la supervivencia global de los pacientes, disminuyendo hasta en un 35% la supervivencia global; además, de ser un factor histopatológico para el tratamiento quirúrgico axilar y tratamientos adyuvantes. ^{4,5}

Los receptores hormonales de estrógenos (RE) y progesterona (RP) pueden estar presentes hasta en el 70 % de los tumores de mama y se relacionan con tumores de bajo grado y menor agresividad. Por otro lado, el receptor HER2/Neu se sobre expresa aproximadamente en el 15 al 30% de las pacientes con cáncer

de mama y está relacionado con tumores de grado 3 con mayor tendencia a metástasis, con RH negativos. ⁶ El gen HER2 se encuentra en el cromosoma 17q el cual codifica un receptor tirosina cinasa, relacionado con la proliferación e invasión tumoral. ⁷

Se han identificado diferentes fenotipos de cáncer de mama por perfil molecular y de acuerdo con la presencia de receptores se dividen en; tumores luminales que pueden ser luminal A Y luminal B. Por otro lado, los catalogados como no hormosensibles que son los tumores HER2 positivo y los tumores triples negativos. Los tumores con fenotipo triple negativo se caracterizan por carecer de expresión de receptores hormonales y del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). La historia natural de los tumores del grupo triple negativo suele asociarse a con proliferación celular acelerada que se traduce en mayores tasas de recurrencia a distancia y progresión de la enfermedad en comparación con los demás. ⁸

Tratamiento

El tratamiento del cáncer de mama es multidisciplinario, las modalidades de tratamiento que se contemplan son: cirugía y tratamiento con radiación para el control local del tumor, y por otro lado el tratamiento sistémico con quimioterapia, terapia endócrina, inmunoterapia o terapia blanco. ^{2,3}

La cirugía conservadora más mas mapeo linfático por técnica de ganglio centinela en pacientes con axila clínicamente negativa es la opción de tratamiento inicial en enfermedad temprana, en el caso de cirugía conservadora deberá ser complementada con radioterapia. ⁹ Por otro lado, si la paciente es llevada a mastectomía radical modificada dependiendo los hallazgos

histopatológicos puede o no ser llevada a tratamiento adyuvante con radioterapia.

3

En el caso de enfermedad localmente avanzada generalmente se ofrece un tratamiento neoadyuvante con quimioterapia, para disminuir el tamaño tumoral, eliminar la enfermedad micro metastásica, y documentar la sensibilidad del tumor a la terapia sistémica, posteriormente tratamiento quirúrgico con mastectomía radical modificada o cirugía conservadora más manejo axilar, y finalmente tratamiento adyuvante con quimioterapia y radioterapia más terapia blanco o terapia endocrina. ¹⁰

En las pacientes con enfermedad temprana (I – II) que son llevadas a cirugía conservadora de la mama la radioterapia adyuvante ha mostrado beneficio en el control locorregional, disminuyendo el riesgo de recurrencia del 27% al 8%.¹¹ La radioterapia se otorga a la mama, región de lecho quirúrgico y cadenas ganglionares axilares con la finalidad de eliminar la enfermedad microscópica residual después de la cirugía. El metaanálisis del Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG) confirmó que hubo una tasa menor de recurrencia locorregional en las pacientes que recibieron radioterapia adyuvante a toda la mama posterior a cirugía conservadora. ¹²

Posterior a una mastectomía radical modificada, la radioterapia se otorga a pared torácica y regiones ganglionares axilares, supraclaviculares y de la cadena mamaria interna bajo las siguientes condiciones: tumores iniciales T3 o T4, márgenes quirúrgicos positivos, más de 3 ganglios axilares positivos, cirugía conservadora posterior a la neoadyuvancia con un porcentaje de reducción en el riesgo de recurrencia locorregional 49 al 14% en el grupo de alto riesgo a 18 años

de seguimiento. ¹³ En estudios más recientes se menciona que todas las pacientes con EC III inicial deben de recibir radioterapia adyuvante independientemente de la respuesta patológica. ¹⁴

El fraccionamiento de radioterapia que se utilizaba con mayor frecuencia es el de 50 Gy en 25 fracciones; 2 Gy por fracción en un total de 5 semanas, una vez al día, con campos tangenciales con técnica 3D conformal, este fraccionamiento otorga un adecuado control tumoral locorregional disminuyendo el riesgo de recurrencia local alrededor del 70% con efectos secundarios aceptables tanto en cirugía conservadora como en parrilla costal y áreas ganglionares posterior a una mastectomía radical modificada. ^{10,15}

El estudio de la sensibilidad del tejido tumoral mamario al fraccionamiento de radioterapia expresado como la relación α/β ; ha mostrado un valor de 4 - 5, lo que ha permitido el estudio de esquemas hipofraccionados de radioterapia, bajo la premisa de un control tumoral locorregional similar al fraccionamiento convencional, pero con dosis mayores a 2 Gy por fracción en un número total de fracciones menor al fraccionamiento convencional. ¹⁶

Son cuatro ensayos clínicos aleatorizados los que comparan la seguridad y efectividad del hipofraccionamiento con el fraccionamiento convencional en cáncer de mama. En estudio START A se comparó 50 Gy/25 Fx vs 41.6 Gy/13 Fx vs 39 Gy/13 Fx, el START B por su parte estudió las diferencias entre los fraccionamientos 50 Gy/25 Fx vs 40 Gy/15 Fx, mientras que el ensayo RMC/GOC comparó 50 Gy/25 Fx vs 42.9 Gy/13 Fx vs 39 Gy/13 Fx y el estudio CANADIAN OCOG 93-010 lo hizo con 50 Gy/25 Fx vs 42.5 Gy/16 Fx. Estos estudios demostraron tasas de recurrencia locorregional similares al fraccionamiento

convencional a 10 años, sin incrementar toxicidad cardiaca, pulmonar, radio dermatitis o afectación de la cosmesis. Por lo que la radioterapia adyuvante con hipofraccionamiento en cáncer de mama en etapas clínicas tempranas se ha vuelto un estándar de tratamiento en beneficio de las pacientes y para mitigar la ocupación de los servicios de radioterapia.¹⁶⁻¹⁸

Recientemente se ha propuesto también el ultra hipofraccionamiento con el estudio FAST en donde se estudia la radioterapia adyuvante en pacientes T1-T2 N0 con dosis de 30 Gy/5 Fx y 28.5 Gy/5 Fx otorgando una fracción a la semana vs 50 Gy/25 Fx; se registró una tasa de recurrencia local de 1.3%, 1.3% y 1.0% respectivamente en un seguimiento a 10 años, con mayores efectos en tejidos sanos solo en el fraccionamiento de 28.5 Gy/ 5 Fx (24.5%).¹⁹

Por su parte el estudio FAST- Forward propone el fraccionamiento de 26 Gy/ 5 Fx y 27 Gy/5 Fx para pacientes pT1-3N0-1 después de cirugía conservadora o mastectomía radical modificada, sin diferencia en control local y efectos secundarios a 5 años con respecto al fraccionamiento de 40 Gy/15 Fx.²⁰

En el caso de las EC localmente avanzadas el papel del hipofraccionamiento está menos estudiado. Los fraccionamientos más utilizados son el de 37.5 Gy/16 Fx y el de 43.5 Gy/15 Fx.^{21,22} Chitapanarux y cols., reportaron en un estudio de 1640 paciente con cáncer de mama llevadas a MRM con hipofraccionamiento de 2.65 Gy/Fx con dosis total de 42.4 – 53 Gy, en donde no se encontró diferencia estadísticamente significativa en la SLE, SLRLR y SG a 5 años con respecto al fraccionamiento convencional de 2 Gy/Fx, en cuanto a las toxicidades en el grupo de hipofraccionamiento se reportó mayor tasa de toxicidad grado 2 a piel, menor

toxicidad pulmonar y a plexo braquial, y si diferencia en toxicidad cardiaca y linfedema, por lo que el hipofraccionamiento es factible en pacientes con MRM.²¹ A pesar de la suficiente información que se tiene del beneficio del tratamiento adyuvante con radioterapia hay pacientes que no se benefician del mismo, como lo demuestra la recurrencia locorregional en algunas pacientes, posterior a la radioterapia.

Históricamente los criterios básicos para otorgar tratamiento con radioterapia adyuvante han sido morfológicos, etapa clínica y tratamiento quirúrgico, llevando a las pacientes de cáncer de mama a fraccionamientos muy similares independientemente de la respuesta al tratamiento o de la biología molecular del tumor.^{3,23}

Los factores predictivos son características del tumor que nos aportan información acerca de la respuesta a una terapia específica, como puede ser el receptor HER 2 Neu y RE, algunos pueden ser factores predictivos y al mismo tiempo factores pronósticos.¹⁰

En la terapia sistémica se han adoptado los marcadores moleculares obtenidos por inmunohistoquímica como factores predictivos; la presencia del receptor HER2/Neu permite predecir una buena respuesta al trastuzumab, la expresión de receptores hormonales permite ofrecer a la paciente una terapia endocrina con moduladores de receptores de estrógenos o inhibidores de aromatasa con una probable buena respuesta al tratamiento, además las firmas genómicas como OncoType, MamaPrint, Endopredict y PAM 50, permite guiar el tratamiento sistémico con quimioterapia en los paciente con mayor beneficio de la misma.

3,10, 24

La adopción de características biológicas del tumor como los receptores hormonales, el HER2/Neu y el Ki 67, en la toma de decisiones del fraccionamiento de radioterapia adyuvante podría orientar hacia un fraccionamiento personalizado para poder predecir un mayor control local de la enfermedad. ²⁵

Los primeros intentos de asociación del subtipo molecular de cáncer de mama y radioterapia adyuvante sugirieron que el grupo de pacientes con subtipo luminal A a la radioterapia adyuvante es eficaz con tasas de recurrencia de 0.8% - 1.0%, valor menor que en los subtipos luminal B de 1.5%, Her2 de 8.4% y de 7.1% para el triple negativo, con dosis de 45 Gy/25 Fx más incremento a lecho tumoral hasta 61 Gy o 50 Gy/25 Fx más incremento a lecho hasta 60 Gy. ²⁶ Wang y cols., identificaron menor tasa de RL en pacientes con subtipo luminal A que recibieron radioterapia vs las que no recibieron radioterapia (42 vs 120, $p=0.005$). ²⁷ Mientras que el grupo Danés sugiere al grupo de RE+/Her2- como el subgrupo de mejor pronóstico posterior a MRM y radioterapia adyuvante y a los subgrupos triple negativo y RE-/Her2+ como radio resistentes con mayores tasas de recurrencia local y a distancia. ²⁸ Todos estos resultados bajo la premisa de que el papel de los estrógenos en el ciclo celular es acelerar el paso de G1 a S, con esto hipotéticamente, podría dejar a las células tumorales con menos tiempo para reparar el daño al ADN causado por la radioterapia, lo que llevaría a la célula a muerte celular programada. ²⁵

Por otro lado, en el estudio de Liu y cols., no se identificó al subtipo molecular de cáncer de mama como un factor predictivo de respuesta a la radioterapia adyuvante a dosis de 40 Gy/16 Fx más 12.5 Gy a lecho tumoral, y la menor tasa

de recurrencias identificado en el subtipo luminal A sería por el mejor pronóstico que establecen la expresión de receptores hormonales.²⁹

Los tumores que sobre expresan Her2 Neu y su asociación con la radioterapia es menos clara que con los tumores luminales, en estudios in vitro e in vivo se ha demostrado que la presencia de este receptor confiere radio resistencia a las diferentes líneas celulares o tejidos, sin embargo, en estudios clínicos no han sido consistentes los resultados.²⁵ Cuando se asoció el Her2 como factor predictivo a la respuesta de radioterapia con fraccionamiento convencional no se identificó diferencia significativa, sin embargo, con la combinación de Her2+ y RE- se identificó mayor riesgo de recurrencia.²⁵

Los tumores de subtipo triple negativo son los que tienen mayores tasas de recurrencia local y a distancia, menor SG y se ha asociado a radio resistencia, características que derivarían de la mutación del gen EGFR, BRCA, p53 y un número mayor de mecanismos de reparación de daño celular. También es un subgrupo de tumores que se relacionan a histología de alto grados en un gran porcentaje, por lo que es necesario buscar otras características biológicas para la toma de decisiones del fraccionamiento de radioterapia para el tratamiento adyuvante.²⁵

En la época del hipofraccionamiento y la medicina de precisión, es necesario incorporar marcadores moleculares para predecir la sensibilidad al fraccionamiento de radioterapia, la información sobre esta asociación es escasa;³⁰ Lalani en 2020, en un estudio retrospectivo no encontró diferencia en el control local y loco regional entre los subtipos moleculares definidos por la AJCC y el fraccionamiento convencional y el hipofraccionamiento moderado de

radioterapia. Un estudio anterior a este no alcanzó potencia estadística para determinar diferencia entre los subtipos moleculares y fraccionamientos de radioterapia.³¹

Es importante determinar si el beneficio en disminuir la saturación de los servicios de radioterapia, disminuir costos de los tratamientos y disminuir en diferimiento de los tratamientos con los hipofraccionamientos conlleva beneficio oncológico en todas las pacientes, o hay algún grupo de pacientes de acuerdo con la clasificación molecular que deberían ser llevados a fraccionamientos modificados, conservar el fraccionamiento convencional o por el contrario utilizar los hipofraccionamientos de manera segura con respaldo ahora de información de biología molecular.

3.- HIPÓTESIS

Hipótesis alterna

El perfil molecular es un factor predictivo para recurrencia de acuerdo con los fraccionamientos de radioterapia adyuvante en las pacientes con cáncer de mama.

Hipótesis nula

El perfil molecular no es un factor predictivo para recurrencia de acuerdo con los fraccionamientos de radioterapia adyuvante en las pacientes con cáncer de mama.

4.- OBJETIVO GENERAL

Evaluar el papel del perfil molecular como factor predictivo de recurrencia en los fraccionamientos de radioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama.

Objetivos específicos:

- Documentar el perfil molecular por IHQ de pacientes con cáncer de mama al momento del diagnóstico.
- Documentar el fraccionamiento de radioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama.
- Determinar la asociación del perfil molecular y el fraccionamiento de radioterapia con la supervivencia libre de recurrencia locorregional en pacientes con cáncer de mama.

5.- MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio. - Estudio retrospectivo; observacional, comparativo, unicentrico.

Lugar o sitio del estudio. - Servicio de Radio Oncología. UMAE Hospital de especialidades No. 25, Monterrey, Nuevo León.

Criterios de selección de la muestra.

Criterio de inclusión

1. Pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama.
2. Pacientes con información de receptores de estrógenos, receptores de progesterona y Her 2 neu determinado por IHQ.
3. Pacientes con cáncer de mama tratadas con radioterapia adyuvante.

Criterios de exclusión

1. Pacientes con tumores segundos primarios sincrónicos.
2. Pacientes con enfermedades autoinmunes o inflamatorias.
3. Pacientes que no completaron el tratamiento de radioterapia adyuvante.
4. Pacientes con información incompleta en expediente electrónico.

Variables

a) Independientes

Edad

Definición conceptual: Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha de inclusión en el estudio.

Definición operacional: Años cumplidos al momento del estudio.

Tipo de variable: Cuantitativa continua. Unidad de medida: años.

Fecha de diagnóstico

Definición conceptual: Indica el tiempo en el que se obtiene un resultado histopatológico que confirma neoplasia una maligna de glándula mamaria.

Definición operacional: Indica el tiempo en el que se hace el reconocimiento y evaluación de para clasificar y orientar hacia un tratamiento específico.

Tipo de variable: Cualitativa. Unidad de medida: Fecha.

Estirpe histológica

Definición conceptual: componente celular que caracteriza al tumor.

Definición operacional: Descripción de un tumor según las características de las células y los tejidos observados al microscopio.

Tipo de variable: Cualitativa. Unidad de medida: nominal

Etapa clínica

Definición conceptual: Desarrollo del cáncer hasta el momento del diagnóstico

Definición operacional: Etapa clínica en la que se encuentra la enfermedad de acuerdo con tamaño tumoral, ganglios regionales afectados, metástasis a distancia.

Tipo de variable: Cualitativa Ordinal. Unidad de medida: I – IV.

Receptores de estrógenos:

Definición conceptual: grupo de receptores celulares que son activados por la hormona denominada 17β -estradiol o estrógeno.

Definición operacional: Proteínas ubicadas en la célula que caracteriza al tumor en una determinada clasificación molecular de acuerdo con su presencia o ausencia.

Tipo de variable: Cuantitativa. Unidad de medida: 1- 100% porcentaje.

Receptores de progesterona

Definición conceptual: grupo de receptores celulares que son activados por la hormona denominada progesterona.

Definición operacional: proteínas ubicadas en la célula que caracteriza al tumor en una determinada clasificación molecular de acuerdo con su presencia o ausencia.

Tipo de variable: Cuantitativa. Unidad de medida: 1- 100 % porcentaje.

Her 2 Neu

Definición conceptual: Factor de crecimiento epidérmico humano Receptor-type2, presente en células de cáncer de mama para la regulación del crecimiento celular. Definición operacional: Proteína que funciona como receptor transmembrana que es medido por Inmunohistoquímica o FISH.

Tipo de variable: Cualitativa nominal: Unidad de medida: Positivo/ negativo.

Ki 67:

Definición conceptual: El antígeno KI-67 es una proteína nuclear asociada con la proliferación celular.

Definición operacional: La proteína Ki-67 es un marcador celular de proliferación que se puede medir por Inmunohistoquímica en las células de cáncer de mama.

Tipo de variable: Cuantitativa continua. Unidad de medida: 1 – 100 %.
porcentaje.

Quimioterapia

Definición conceptual: tratamiento sistémico a base de medicamentos citotóxicos con el objetivo de destruir las células cancerígenas.

Definición operacional: tratamiento sistémico utilizado en cáncer de mama ya sea neoadyuvante o adyuvante.

Tipo de variable: Cualitativa nominal. Unidad de medida: si/ no.

Fraccionamiento de radioterapia

Definición conceptual: División de la dosis total de radiación ionizante de un tratamiento, en sesiones o fracciones a lo largo del tiempo.

Definición operacional: Dosis por sesión y número de sesiones de radioterapia otorgadas durante un tratamiento de cáncer de mama que puede ser convencional o hipofraccionado.

Tipo de variable: Cualitativa. Unidad de medida: ordinal

Tipo de cirugía

Definición conceptual: cirugía empleada en el tratamiento de cáncer de mama

Definición operacional: procedimiento quirúrgico que se emplea en el tratamiento de cáncer de mama: mastectomía radical modificada o cirugía conservadora.

Tipo de variable: Cualitativa. Unidad de medida: MRM o CC, nominal

Fecha de ultimo seguimiento

Definición conceptual: Última fecha registrada de valoración por el seguimiento de cáncer de mama.

Definición operacional: Última fecha registrada en el expediente electrónico en el que se evaluó a la paciente sobre el padecimiento oncológico.

Tipo de variable: Cualitativa. Unidad de medida: Fecha.

Fecha de defunción

Definición conceptual: Fecha de cesación o término de la vida.

Definición operacional: Fecha en la que se registra en el expediente electrónico la muerte del paciente.

Tipo de variable: Cualitativa. Unidad de medida: Fecha.

b) Variables Dependientes

Supervivencia libre de enfermedad

Definición conceptual: tiempo transcurrido después del tratamiento curativo y ausencia de enfermedad, hasta que se documenta nuevamente la presencia de enfermedad.

Definición operacional: tiempo registrado en el expediente posterior al tratamiento curativo en donde no se documenta evidencia de cáncer.

Tipo de variable: Cuantitativa continúa. Unidad de medida: meses

Recurrencia de la enfermedad

Definición conceptual: Aparición nuevamente del cáncer después de 6 meses de un tratamiento radical.

Definición operacional: Aparición del cáncer después de un período en el que no había signos o síntomas de la enfermedad, documentándose por clínica, imagen o histopatología.

Tipo de variable: Cualitativa nominal. Unidad de medida: si/ no

Tipo de recurrencia

Definición conceptual: Lugar anatómico en el que se presenta la recurrencia de la enfermedad.

Definición operacional: Sitio en el que se documente la recurrencia de la enfermedad: puede ser local, locorregional o a distancia.

Tipo de variable: Cualitativa. Unidad de medida: nominal

Supervivencia global

Definición conceptual: Tiempo transcurrido desde que se hace el diagnóstico histopatológico de cáncer hasta la fecha de último seguimiento o defunción.

Definición operacional: periodo de tiempo que inicia con el diagnóstico de la enfermedad, se otorga tratamiento y se extiende hasta la fecha de ultimo seguimiento o muerte del paciente.

Tipo de variable: Cuantitativa continua. Unidad de medida: meses

Estado del paciente

Definición conceptual: estado de salud del paciente.

Definición operacional: estado de salud del paciente registrado en su última consulta.

Tipo de variable: Cualitativa. Unidad de medida: nominal

Tamaño de muestra

El tamaño de la muestra se realizó a conveniencia, incluyendo todas las pacientes que cumplan con los criterios de selección del periodo de enero 2016 a diciembre 2016.

Técnica de muestreo

No probabilística, por conveniencia.

Análisis estadístico:

Se realizó un análisis descriptivo de las variables incluidas en el estudio. Se utilizó la prueba de Chi cuadrada/ Prueba exacta de Fisher para comparar la distribución de las características de las pacientes, del tumor y de las características del tratamiento. Las diferencias de las variables continuas entre las pacientes de analizaron mediante la prueba T de Student, se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

Se realizó análisis univariado y las variables con valor de $p < 0.05$, se llevó a un análisis multivariado por regresión de logística. Para las curvas de supervivencia se hizo por el método de Kaplan Meier y las diferencias se analizaron con la prueba de log-Rank.

Se realizó un análisis multivariado en donde se analizaron todas las variables con valor menor de 0.05 en el análisis univariado para la supervivencia.

Todos los análisis se realizaron en el paquete estadístico SPSS v 22.0.

6.- RESULTADOS

Se revisaron 180 casos de pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama que recibieron radioterapia adyuvante después de la cirugía +/- tratamiento sistémico de acuerdo con las características de la enfermedad.

La mediana de edad fue de 54 años. La etapa clínica predominante fue la EC IIIA en el 27.8 % de los casos. La histología más frecuente fue; ductal en 150 casos (83.3 %).

El 74.4 % de los casos fueron llevados a MRM y el 25.6 % a CC. En todos los casos recibieron tratamiento con radioterapia con intención adyuvante con técnica 3D conformal. El 52.2 % recibieron 50 Gy en 25 fracciones en esquema convencional y en el 47.8 % 40.5 Gy en 15 fracciones en esquema hipofraccionado.

De los 180 casos incluidos en el estudio, 116 (64.4 %) tuvieron RE positivos, 111 (61.7 %) tuvieron RP positivos y 42 (23.3 %) HER 2 sobre expresado. El resto de los parámetros clínico-patológicos se describen en la tabla 1.

Tabla 1.- Características clínicas				
	n (%)	n (%)	n (%)	p
	Convencional	Hipofraccionamiento	Total	
Histología				0.066
Ductal	73 (40.6)	77 (42.8)	150 (83.3)	
Lobulillar	11 (6.1)	4 (2.2)	15 (8.3)	
Mucinoso	0 (0)	1 (0.6)	1 (0.6)	
Metaplasico	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (1.7)	
Otro	9 (5.0)	2 (1.1)	11 (6.1)	
Total	94 (52.2)	86 (47.8)	180 (100)	
Etapa clínica				0.959
I A	8 (4.4)	8 (4.4)	16 (8.9)	
IIA	15 (8.3)	16 (8.9)	31 (17.2)	
IIB	19 (10.6)	20 (11.1)	39 (21.7)	
IIIA	28 (15.6)	22 (12.2)	50 (27.8)	
IIIB	9 (5.0)	9 (5.0)	18 (10.0)	

IIIC	15 (8.3)	11 (6.1)	26 (14.4)
Total	94 (52.2)	86 (47.8)	180 (100)
Tamaño tumoral			0.387
T1	20 (11.1)	23 (12.8)	43 (23.9)
T2	41 (22.8)	41 (22.8)	82 (45.6)
T3	21 (11.7)	11 (6.1)	32 (17.8)
T4	12 (6.7)	11 (6.1)	23 (12.8)
Total	94 (52.2)	86 (47.8)	180 (100)
Estado ganglionar			0.479
N0	30 (16.7)	20 (11.1)	50 (27.8)
N1	24 (13.3)	29 (16.1)	53 (29.4)
N2	26 (14.4)	26 (14.4)	52 (28.9)
N3	14 (7.8)	11 (6.1)	25 (13.9)
Total	94 (52.2)	86 (47.8)	180 (100)
Receptor estrógenos			0.066
Positivo	66 (36.7)	50 (27.8)	116 (64.4)
Negativo	28 (15.6)	36 (20.0)	64 (35.6)
Total	94 (52.2)	86 (47.8)	180 (100)
Receptor progesterona			0.218
Positivo	61 (33.9)	50 (27.8)	111 (61.7)
Negativo	33 (18.3)	36 (20.0)	69 (38.3)
Total	94 (52.2)	86 (47.8)	180 (100)
Her 2			0.306
Positivo	20 (11.1)	22 (12.2)	42 (23.3)
Negativo	74 (41.1)	64 (35.6)	138 (76.7)
Total	94 (52.2)	86 (47.8)	180 (100)
Tratamiento quirúrgico			0.301
MRM	72 (40.0)	62 (34.4)	134 (74.4)
CC	22 (12.2)	24 (13.3)	46 (25.6)
Total	94 (52.2)	86 (47.8)	180 (100)
Recurrencia			0.029
Sin recurrencia	67 (37.2)	71 (39.4)	138 (76.7)
Local	4 (2.2)	0 (0)	4 (2.2)
Locorregional	7 (3.9)	0 (0)	7 (3.9)
Locorregional y distancia	3 (1.7)	3 (1.7)	6 (3.3)
Distancia	13 (7.2)	12 (6.7)	25 (13.9)
Total	94 (52.2)	86 (47.8)	180 (100)

No hubo diferencia entre las características clínicas como EC, tamaño tumoral, estado de los ganglios linfáticos, tratamiento quirúrgico o estado de receptores

hormonales para la decisión del fraccionamiento de radioterapia adyuvante (Tabla 1). La recurrencia de la enfermedad se presentó en 47 casos (23.3 %); 25 fueron a distancia, 7 locorregional y a distancia, 6 locorregional y 4 casos de manera local.

Los resultados del análisis bivariado para recurrencia locorregional se reportan en la tabla 2.

Tabla 2.-		Análisis univariado para recurrencia locorregional de la enfermedad	
Características clínicas	Recurrencia n (%)	No recurrencia n (%)	P
Etapa clínica			0.177
IA	0 (0)	16 (8.9)	
IIA	0 (0)	31 (17.2)	
IIB	4 (2.2)	35 (19.4)	
IIIA	8 (4.4)	42 (23.3)	
IIIB	2 (1.1)	16 (8.9)	
IIIC	3 (1.7)	23 (12.8)	
Total	17 (9.4)	162 (90.6)	
Tamaño del tumor			0.602
T1	2 (1.1)	41 (22.8)	
T2	8 (4.4)	74 (41.1)	
T3	4 (2.2)	28 (15.6)	
T4	3 (1.7)	20 (11.1)	
Total	17 (9.4)	162 (90.6)	
Ganglios linfáticos			0.011
N0	0 (0)	50 (27.8)	
N1	10 (5.6)	43 (23.9)	
N2	4 (2.2)	48 (26.7)	
N3	3 (1.7)	22 (12.2)	

Total	17 (9.4)	162 (90.6)
<hr/>		
Fenotipo		0.147
Luminal A	3 (1.7)	76 (42.2)
Luminal B	6 (3.3)	38 (21.1)
Her 2	3 (1.7)	16 (8.9)
Triple negativo	5 (2.8)	33 (18.3)
Total	17 (9.4)	162 (90.6)
<hr/>		
Tratamiento quirúrgico		0.038
MRM	16 (8.9)	118 (65.6)
CC	1 (0.6)	45 (25)
Total	17 (9.4)	162 (90.6)
<hr/>		
Fraccionamiento de radioterapia		0.010
Convencional	14 (7.8)	80 (44.4)
Hipofraccionamiento	3 (1.7)	83 (46.1)
Total	17 (9.4)	162 (90.6)

En el análisis multivariado ninguno de los factores clínicos analizados tuvo significancia estadística como criterio independiente de recurrencia locorregional de la enfermedad: tipo de cirugía CC vs MRM; OR 2.462 (IC 95 % 0.252 – 24.030 p= 0.438), fraccionamiento de radioterapia convencional vs hipofraccionado; OR 0.320 (IC 95 % 0.102 – 1.007 p= 0.051), estado ganglionar OR 1.639 (IC 95 % 0.429 – 6.307 p= 0.472), tamaño tumoral OR 4.751 (IC 95 % 0.454 – 49.706 p= 0.193).

Para el análisis de supervivencia libre de recurrencia locorregional de acuerdo con el perfil de inmunohistoquímica se documentó una SLR superior en los

pacientes con perfil luminal A (68.6 meses) comparado con los perfiles luminal B (68.4 meses), Her 2 + (62.9 meses) y el perfil triple negativo (64.3 meses) sin embargo no se alcanzó diferencia estadística ($p = 0.145$). Figura 1.

Para el análisis relacionando el perfil de IHQ con los fraccionamientos de radioterapia adyuvante, no se documentó diferencia en la SLR. Tabla 6. Figura

2.

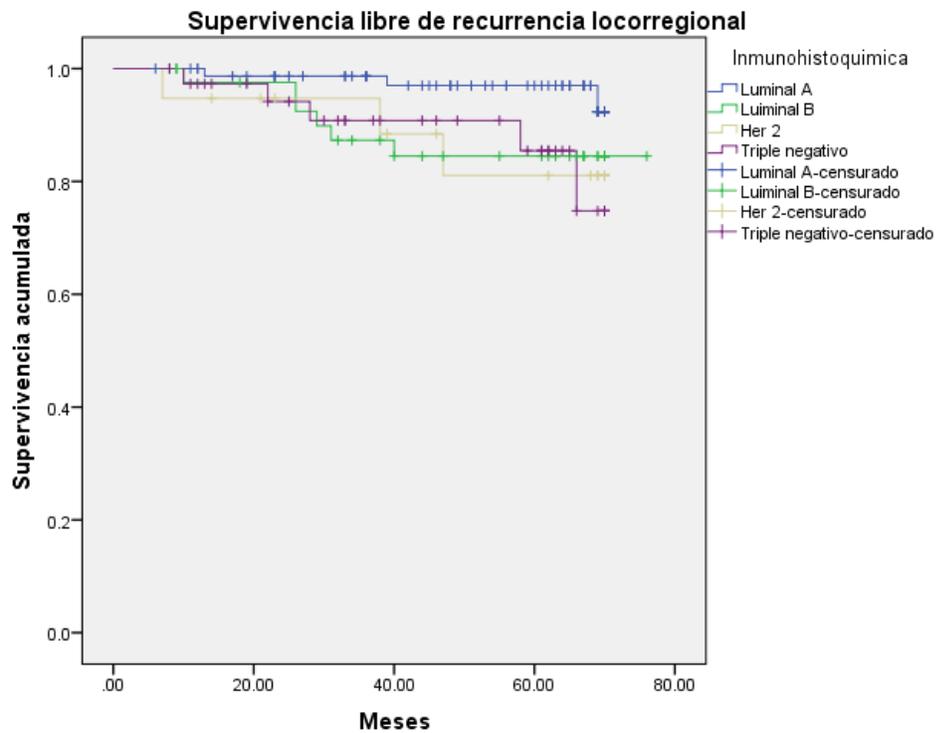


Figura 1.- Supervivencia libre de recurrencia locorregional de acuerdo con el perfil molecular por inmunohistoquímica.

Tabla 3.- Supervivencia libre de recurrencia locorregional a 5 años categorizada por fraccionamiento de radioterapia adyuvante

Subtipo molecular	Casos	Recurrencias	SLR a 5^a	p
	n (%)	n (%)	%	
Luminal A				0.133
Convencional	41 (51.8)	3 (6.1)	92.7 %	
Hipofraccionamiento	38 (48.1)	0 (0)	100 %	
Total	79 (100)	3 (3.7)	96.2 %	
Luminal B				0.602
Convencional	26 (59)	4 (15.3)	84.6 %	
Hipofraccionamiento	18 (40.9)	2 (11.1)	88.9 %	
Total	44 (100)	6 (13.6)	86.4 %	
Her 2				
Convencional	8 (42.1)	2 (25)	75.0 %	0.371
Hipofraccionamiento	11 (57.8)	1 (9)	90.9 %	
Total	19 (100)	3 (15.7)	84.2 %	
Triple negativo				
Convencional	19 (50)	5 (26.3)	73.7 %	0.030
Hipofraccionamiento	19 (50)	0 (100)	100 %	
Total	38 (100)	5 (13.1)	86.8 %	

No se identificó diferencia estadísticamente significativa entre los diferentes fraccionamientos de radioterapia adyuvante de acuerdo con el perfil de IHQ para los subtipos luminal A, luminal B y Her 2 +, sin embargo, para el subtipo triple negativo la SLR fue mejor en el grupo de hipofraccionamiento. Para la categorización en luminal A y luminal B no en todos los casos se dispuso de información de KI 67.

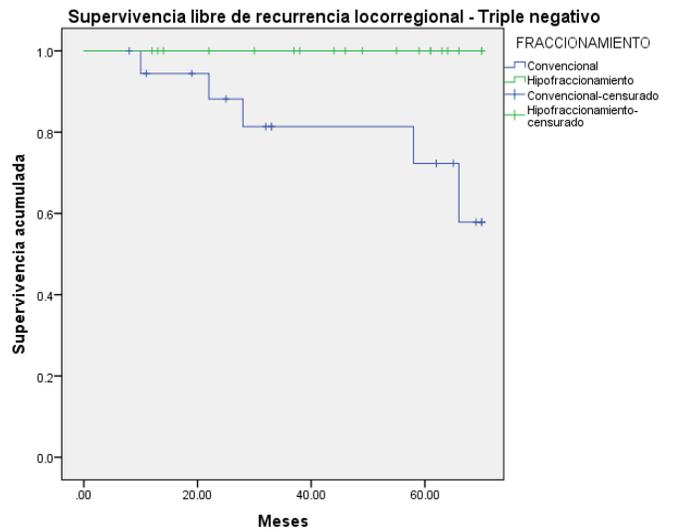
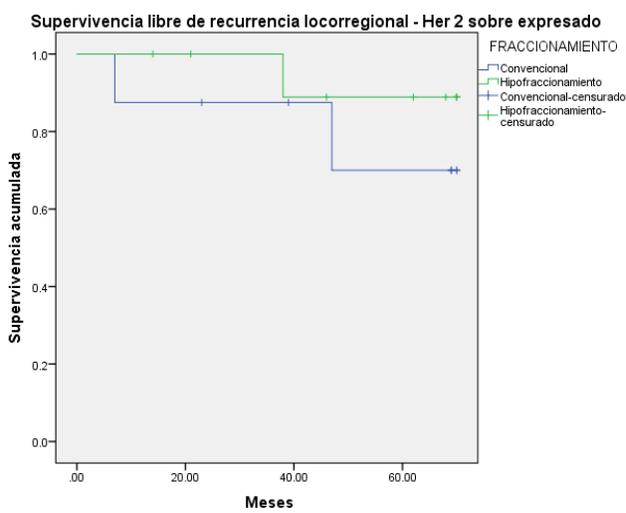
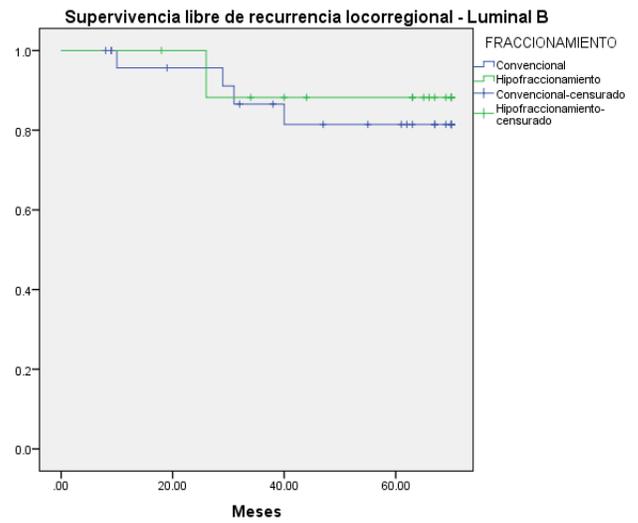
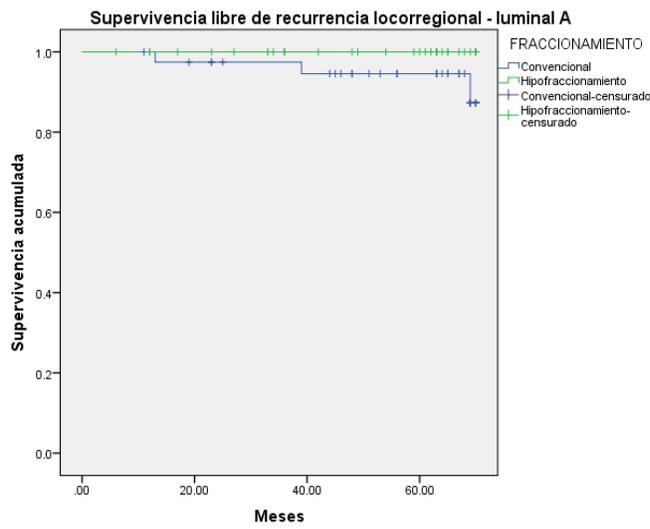


Figura 2.- Supervivencia libre de recurrencia locorregional por clasificación de fenotipo y fraccionamiento de radioterapia adyuvante.

7.- DISCUSIÓN

La radioterapia adyuvante para control locorregional en cáncer de mama sigue teniendo un papel importante tanto en enfermedad temprana tratada con cirugía conservadora, como en la enfermedad localmente avanzada ya que la enfermedad local puede ser fuente de diseminación de células neoplásicas ¹¹.

Desde la década pasada se han utilizado los esquemas de hipofraccionamiento moderado y ultra hipofraccionamiento, la conducta en la mayoría de los centros oncológicos hoy en día son estos esquemas ²¹, en nuestra población el 47.8 % de los pacientes fueron tratados con esquemas de Hipofraccionamiento, predominando el esquema de 40.5 Gy en 15 fracciones +/- boost a lecho quirúrgico de acuerdo con las características histopatológicas y guías de tratamiento

La decisión entre los fraccionamientos es predominantemente por el juicio del médico tratante, no se encontró alguna característica clínica o histopatológica como factor independiente para la elección del fraccionamiento de radioterapia. Aun nos encontramos por debajo de la tendencia internacional sobre el uso de los hipofraccionamientos, sin embargo, con el advenimiento de la pandemia de COVID 19, incremento el uso del hipofraccionamiento moderado y ultra hipofraccionamiento, y su impacto se verá en los próximos años.

La tasa general de recurrencia locorregional fue de 9.4 % a un seguimiento de 70 meses, una tasa de recurrencia similar a la reportada previamente en la literatura. En múltiples estudios clínicos se ha demostrado que los esquemas hipofraccionados no son inferiores en cuanto control local en comparación al fraccionamiento convencional ^{23, 28}, en nuestra cohorte se identificó un menor número de recurrencias locorregionales en el hipofraccionamiento versus el fraccionamiento convencional 14 vs 3 ($p = 0.010$). Este estudio coloca al hipofraccionamiento moderado como un mejor tratamiento de radioterapia para el control locorregional del cáncer de mama en comparación con el convencional. Mientras que la afectación a ganglios linfáticos fue la principal característica clínica que se relacionó con la SLR.

La radiobiología de un tumor de mama hace factible el hipofraccionamiento, no solo del moderado sino del ultrahipofraccionado, el valor de α/β estimado actual es de 3 – 4 Gy, por lo que la respuesta al tratamiento con radioterapia de un tumor de la mama se podría comportar como un tejido de respuesta tardía beneficiándose de una dosis mayor a 2 Gy por fracción de tratamiento.

Otro de los beneficios de los resultados del hipofraccionamiento de este estudio es disminuir la saturación de los servicios de radioterapia, la disminución en los costos de los tratamientos y el beneficio de mitigar el diferimiento de los tratamientos con los hipofraccionamientos puede ser adoptado con seguridad independientemente del perfil molecular por inmunohistoquímica.

En los estudios genómicos y clínicos está documentada la importancia de la biología molecular en cáncer de mama. Las pautas de diagnóstico y tratamiento recomiendan de manera sustancial que antes del inicio del tratamiento es necesaria la clasificación del perfil molecular. Este perfil se toma en cuenta para la estadificación pronóstica en cáncer de mama. Entre los factores pronósticos y predictivos se encuentra la biología molecular del tumor primario; los tumores clasificados como luminales A tienen mejor pronóstico en comparación con aquellos que se clasifican como luminal B o sobre expresan el receptor de Her 2 o bien son triples negativos. En nuestro estudio la biología molecular nos indica menor tasa de recurrencia locorregional en los casos luminales A, mientras que, en los luminales B, la tasa de recurrencia locorregional es mayor, por otro lado, los tumores clasificados como HER 2 y triple negativo además de tener recurrencia locorregionales, la tasa de recurrencia a distancia es mayor que en tumores hormosensibles. Estos datos concuerdan con la mayor agresividad reportada en los tumores Her 2 + y triple negativo; con mayor tendencia a recurrencia a distancia, metástasis y menor supervivencia global.^{10,24}

La adopción de características biológicas del tumor como los receptores hormonales, el HER2/Neu y el Ki 67, en la toma de decisiones del fraccionamiento de radioterapia adyuvante podría orientar hacia un fraccionamiento personalizado para poder predecir un mayor control locorregional de la enfermedad.²⁵ sien embargo, la interacción entre la biología

del tumor y los fraccionamientos de radioterapia adyuvante esta poco estudiada. En nuestro país no se ha reportado algún estudio similar.

Se ha reportado que el grupo luminal A con radioterapia adyuvante tiene tasas de recurrencia locorregional de 0.8% - 1.0%, valor menor que en los subtipos luminal B de 1.5%, Her2 de 8.4% y de 7.1% para el triple negativo, con hipofraccionamiento moderado.²⁶ En los casos incluidos en este estudio el grupo luminal A presento el menor número de recurrencias independientemente del fraccionamiento, cabe destacar que no se presentó ninguna recurrencia en el hipofraccionamiento moderado. Por otro lado, Wang y cols., identificaron menor tasa de RL en pacientes con subtipo luminal A que recibieron radioterapia vs las que no recibieron radioterapia (42 vs 120, $p=0.005$).²⁷ Mientras que el grupo Danés sugiere al grupo de RE+/Her2- como el subgrupo de mejor pronóstico posterior a MRM y radioterapia adyuvante en comparación con los subgrupos triple negativo y RE-/Her2+.²⁸ En nuestro estudio al hacer la distinción de luminal A y luminal B, el grupo luminal B fue el que tuvo mayor tasa de recurrencia locorregional, y el grupo triple negativo la mayor cantidad de recurrencia a distancia.

Todos estos resultados bajo la premisa de que la presencia de estrógenos en el ciclo celular es acelerar el paso de la fase G1 a S, dejando a las células tumorales con menos tiempo para reparar el daño al ADN causado por el tratamiento de radiación, con un mayor índice de muerte celular programada.²⁵ El grupo con la

mejor SLR fue el luminal A independientemente del fraccionamiento de radioterapia adyuvante.

Liu y cols., no identificaron al subtipo molecular de cáncer de mama como un factor predictivo de respuesta a la radioterapia adyuvante a dosis de 40 Gy/16 Fx más 12.5 Gy a lecho tumoral, con respecto a la tasa de recurrencias.²⁹ El fraccionamiento que se utilizó en este estudio fue de 40.5 Gy en 15 fracciones más 5 fracciones de boost de acuerdo con indicaciones clínicas y se encontró un beneficio en los grupos luminales A y triple negativo, en este último grupo de alcanzo diferencia estadísticamente significativa. De manera clásica los tumores triples negativo son los que tienen mayores tasas de recurrencia local y a distancia y menor SG, por lo que no se debe dejar de lado la biología molecular para la toma de decisiones del fraccionamiento de radioterapia para el tratamiento adyuvante, hoy en día se sabe que los tumores triples negativos se deben de subclasificar por la heterogeneidad molecular de este grupo.²⁵

Limitaciones del estudio

Nuestro estudio es de naturaleza retrospectiva por lo que el sesgo de información en los expedientes clínicos puede estar presente. Solo se tuvo acceso en 20 casos al marcador de Ki 67 y no se pudo utilizar para clasificar a todos los pacientes en los subgrupos luminal A y luminal B de acuerdo con este marcador, para los análisis de supervivencia. Cabe destacar que el 35.0 % de los pacientes incluidos en el estudio presentaron pérdida de seguimiento por lo que no fue posible obtener su desenlace clínico.

8.- CONCLUSIONES

La asociación entre la biología molecular en el cáncer de mama y los diferentes fraccionamientos de radioterapia adyuvante muestra un impacto favorable entre el hipofraccionamiento moderado y la SLR en este estudio, los grupos mayormente beneficiados son el grupo triple negativo y luminal A.

INDICE DE TABLAS

Tabla	Página
1. Características clínicas	25
2. Análisis univariado para recurrencia de la enfermedad	27
3. Supervivencia libre de recurrencia locorregional a 5 años categorizada por fraccionamiento de radioterapia adyuvante	30

INDICE DE FIGURAS

Figura	Página
1. Supervivencia libre de recurrencia locorregional de acuerdo con el perfil molecular	29
2. Supervivencia libre de recurrencia locorregional de acuerdo con el perfil molecular y fraccionamiento de radioterapia	31

10.- BIBLIOGRAFÍA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209–49.
2. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up †. Available from: <https://academic.oup.com/annonc/advance-article-abstract/doi/10.1093/annonc/mdz173/5499075>
3. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, et al. Breast Cancer, Version 3.2022. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2022 Jun 1;20(6):691–722.
4. Cuamani-Mitznahuatl G, Rocha-González HI, Flores-Balcázar CH, Trejo-Durán GE, Lara-Hernández ME, Ordoñez-Adán JDJ, et al. Effectiveness of ultrasound in the detection of axillary metastasis in patients with breast cancer without clinical evidence of axillary disease: Clinical impact. *Revista de Senología y Patología Mamaria*. 2020;
5. Reyna C, Kiluk J v., Frelick A, Khakpour N, Laronga C, Lee MC. Impact of axillary ultrasound (AUS) on axillary dissection in breast conserving surgery (BCS). *J Surg Oncol*. 2015 Jun 1;111(7):813–8.
6. Li J, Chen Z, Su K, Zeng J. Original Article Clinicopathological classification and traditional prognostic indicators of breast cancer [Internet]. Vol. 8, *Int J Clin Exp Pathol*. 2015. Available from: www.ijcep.com/

7. Lyu X, Luo B. Prognostic factors and survival prediction in HER2-positive breast cancer with bone metastases: A retrospective cohort study. *Cancer Med*. 2021 Nov 1;10(22):8114–26.
8. Tsang JYS, Tse GM. Molecular Classification of Breast Cancer [Internet]. 2019. Available from: www.anatomicpathology.com
9. Giuliano AE, Ballman K v., McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, et al. Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2017 Sep 12;318(10):918–26.
10. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, et al. Breast cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Dec 1;5(1).
11. Castaneda SA, Strasser J. Updates in the Treatment of Breast Cancer with Radiotherapy. Vol. 26, *Surgical Oncology Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2017. p. 371–82.
12. Articles Post-BCS radiotherapy [Internet]. Available from: www.thelancet.com
13. Cihan YB, Sarigoz T. Role of postmastectomy radiation therapy in breast cancer patients with T1-2 and 1-3 positive lymph nodes. *Onco Targets Ther*. 2016 Sep 9;9:5587–95.
14. Recht A, Comen EA, Fine RE, Fleming GF, Hardenbergh PH, Ho AY, et al. Postmastectomy Radiotherapy: An American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Focused Guideline Update. *Pract Radiat Oncol*. 2016 Nov 1;6(6):e219–34.

15. Meehan J, Gray M, Martínez-Pérez C, Kay C, Pang LY, Fraser JA, et al. Precision Medicine and the Role of Biomarkers of Radiotherapy Response in Breast Cancer. Vol. 10, *Frontiers in Oncology*. Frontiers Media S.A.; 2020.
16. Articles The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. Available from: <http://oncology.thelancet.com>
17. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. Available from: www.thelancet.com
18. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, et al. Long-Term Results of Hypofractionated Radiation Therapy for Breast Cancer.
19. Murray Brunt A, Haviland JS, Sydenham M, Agrawal RK, Aljurfai H, Alhasso A, et al. Ten-Year Results of FAST: A Randomized Controlled Trial of 5-Fraction Whole-Breast Radiotherapy for Early Breast Cancer [Internet]. Vol. 38, *J Clin Oncol*. 2020. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.10.10>.
20. Murray Brunt A, 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. *The Lancet*. 2020 May 23;395(10237):1613–26.
21. Chitapanarux I, Klunklin P, Pinitpatcharalert A, Sripan P, Tharavichitkul E, Nobnop W, et al. Conventional versus hypofractionated postmastectomy radiotherapy: A report on long-term outcomes and late toxicity. *Radiation Oncology*. 2019 Oct 14;14(1).

22. Wei J, Jiang Y, Shao Z. The survival benefit of postmastectomy radiotherapy for breast cancer patients with T1-2N1 disease according to molecular subtype. *Breast*. 2020 Jun 1;51:40–9.
23. Smith BD, Bellon JR, Blitzblau R, Freedman G, Haffty B, Hahn C, et al. Radiation Therapy for the Whole Breast: An American Society for Radiation Oncology (ASTRO) Evidence-Based Guideline Conflict of Interest Disclosure Statement Acknowledgements for literature review and administrative support and. *Practical Radiation Oncology*. 2018.
24. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, Weber WP, Poortmans P, Regan MM, et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Annals of Oncology*. 2021 Oct 1;32(10):1216–35.
25. Mahmoud O, Haffty BG. Breast molecular profiling and radiotherapy considerations. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer New York LLC; 2016. p. 95–124.
26. Langlands FE, Horgan K, Ddodwell D, Smith L. Breast cancer subtypes: Response to radiotherapy and potential radiosensitisation. Vol. 86, *British Journal of Radiology*. 2013.
27. Wang Y, Yin Q, Yu Q, Zhang J, Liu Z, Wang S, et al. A retrospective study of breast cancer subtypes: The risk of relapse and the relations with treatments. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 Nov;130(2):489–98.
28. Kyndi M, Sørensen FB, Knudsen H, Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J. Estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and response to

- postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: The Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(9):1419–26.
29. Bellon JR. Personalized radiation oncology for breast cancer: The new frontier. Vol. 33, *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology; 2015. p. 1998–2000.
30. Bellon JR. Personalized radiation oncology for breast cancer: The new frontier. Vol. 33, *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology; 2015. p. 1998–2000.
31. Lalani N, Voduc KD, Jimenez RB, Levasseur N, Gondara L, Speers C, et al. Breast Cancer Molecular Subtype as a Predictor of Radiation Therapy Fractionation Sensitivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021 Jan 1;109(1):281–7.

11.- RESUMEN AUTOBIOGRAFICO

Médico cirujano egresado de la Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Maestro en ciencia de la salud por la Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional, actualmente en curso de especialización en medicina en Radio oncología por la Facultad de medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León, adscrito al departamento de Radioterapia del Centro Médico Nacional del Noreste Hospital de Especialidades No. 25 del IMSS en Monterrey Nuevo León.

Me desempeño en la atención especializada del paciente oncológico, así como en patología mamaria, tengo experiencia en investigación clínica y en oncología, recolección de datos clínicos, análisis estadístico de datos clínicos y publicación de artículos, en docencia, actualmente me desempeño como profesor colaborador del curso de metodología de investigación y como coordinador de médicos residentes de la especialidad de Radio oncología en el Hospital de especialidades No. 25 del Instituto Mexicano del Seguro Social en Monterrey Nuevo León.

Me encuentro involucrado, comprometido y actualizado en la investigación clínica, oncología, radioterapia y física médica, en constante actualización medica en congresos nacionales e internacionales, así como ponente en cursos de sociedades nacionales.