

DOSIS RADIOBIOLÓGICA EFECTIVA EN CÁNCER DE MAMA ESTADIOS INICIALES TRATADOS CON RADIOTERAPIA HIPOFRACCIONADA

ANDRÉS D CALLES, LUZ M BORGE, THAIS REBOLLEDO

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS, SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR

RESUMEN

OBJETIVO: El cáncer de mama es el más común en las mujeres a nivel mundial y su principal causa de mortalidad. Asimismo, conociendo que el tratamiento convencional tiene una duración de hasta 7 semanas, se ha planteado utilizar diferentes técnicas para acortar el tiempo del mismo. **MÉTODO:** Seleccionamos tres brazos, dos grupos controles que tenían esquemas hipofraccionados convencionales y esquemas normofraccionados, y un último grupo con radioterapia hipofraccionada con boost simultáneo e integrado (2,67 Gy en 15 fracciones por 3 semanas, con integración simultánea de dosis diaria de 0,53 Gy al lecho tumoral). Asimismo, todas las pacientes tenían estadios 0 (*in situ*), IA (T1 N0 M0) y IIA (T2 N0 M0). Se evaluaron los histograma/dosis volumen, dosis biológica efectiva y dosis equivalente, de todos los grupo controles utilizan el test estadístico Kruskal-Wallis. **RESULTADOS:** La edad promedio fue 56 años, la variedad histológica preponderante fue el carcinoma ductal infiltrante (70 %), el lado afecto predominante fue el derecho (70 %), en cuanto a la estadiación molecular más común fue Luminal A (50 %), se encontró un solo caso de radiodermatitis grado II en nuestro protocolo, la dosis radiobiológica efectiva promedio del lecho tumoral fue de 104 Gy y la dosis equivalente promedio del lecho tumoral fue 65,49 Gy. **CONCLUSIONES:** El régimen de hipofraccionamiento con boost integrado y simultáneo garantiza tener las dosis radiobiológica y equivalentes adecuadas tanto para el control local como para el límite de dosis en órganos a riesgo.

PALABRAS CLAVE: Hipofraccionamiento, cáncer, mama, estadio, radioterapia, pos cirugía, *boost*.

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International Licens

SUMMARY

OBJECTIVE: The breast cancer is the most common in women in the worldwide and the leading first cause of mortality. We also, know that the conventional treatment lasts up to 7 weeks, and it has been using different techniques to shorten the time of the same. **METHOD:** Select three arms, two group's controls that have the schemas and the conventional hipofraccionados and the normofraccionados, and a final group with radiotherapy hipofraccionada with using a simultaneous and integrated boost (2.67 Gy in fractions 15 for 3 weeks, with simultaneous integration of a daily dose of 0.53 Gy to the tumor bed. Also, all the patients had stage 0 (*in situ*), IA (T1, N0, and M0) and IIA (T2 N0 M0). We assessed the histogram dose volume, the biological effective dose and the equivalent dose, all group controls using the Kruskal-Wallis statistical test. **RESULTS:** The mean age was 56 years old, the predominant histological variety was the infiltrating ductal carcinoma (70 % as for the most common molecular stage was A Luminal (50 %), we found a single case of radio dermatitis grade II in our protocol, the average effective dose of radiobiological of the tumor bed was 104 Gy and the average equivalent dose of the tumor bed 65.49 Gy. **CONCLUSIONS:** The regime of hipofraccionamiento with integrated and the use of simultaneous boost guarantees have radiobiological and equivalent doses appropriate for both local control and dose in organs at risk limit.

KEY WORDS: Hypofractionation, breast, cancer, stage, radiotherapy, surgery, boost.

Recibido: 05/07/2019 Revisado: 10/08/2019

Aceptado para publicación: 01/09/2019

Correspondencia: Dr. Andrés Calles. Hospital Universitario de Caracas, Los Chaguaramos. Servicio de Radioterapia y Medicina Nuclear. UCV. Tel: 0426-1635123. E-mail: acalles@fmed.luz.edu.ve.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el cáncer más común en las mujeres en todo el mundo, y también constituye primera causa de mortalidad a nivel mundial ⁽¹⁾.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), cada año se detectan 1,38 millones de nuevos casos y fallecen 458 000 personas por esta causa. Actualmente, la incidencia de este tipo de cáncer es similar en países desarrollados y en desarrollo, pero la mayoría de las muertes se dan en países de bajos ingresos, en donde el diagnóstico se realiza tardíamente. En América Latina y el Caribe, el cáncer de mama es el más frecuente, de acuerdo con la Organización Panamericana de la Salud (OPS). En 2014, se detectó esta neoplasia en más de 408 000 mujeres y se estima que para 2030, se elevará un 46 % ^(2,3).

En Venezuela es la primera causa de mortalidad por cáncer en las pacientes, y la evaluación precisa del riesgo individual de cáncer de mama es fundamental ⁽⁴⁾.

Para el tratamiento de esta patología se utilizan una serie de herramientas terapéuticas entre ellas la radioterapia como pilar básico del tratamiento; aproximadamente 8 de cada 10 pacientes con este tipo de tumor se tratan en algún momento con radiaciones ionizantes. La radioterapia debe ajustarse a las características de cada tumor, así como al tipo de cirugía realizada. Es fundamental para el radioterapeuta conocer todas las opciones y alternativas que ofrece la radioterapia para el tratamiento de los diferentes estadios del cáncer de mama ⁽⁵⁾.

Por tanto, en esta entidad nosológica se deben optimizar los protocolos de tratamiento existentes en la actualidad ⁽⁶⁾.

La existencia de programas de detección precoz de cáncer de mama mediante la pesquisa activa en mujeres sanas, ha elevado la proporción de casos diagnosticados en estadios 0 (*in situ*),

I y II, especialmente en países desarrollados, considerándose hoy en día al cáncer de mama una enfermedad prevenible y curable ⁽⁷⁾.

El esquema de fraccionamiento estándar o normofraccionamiento de la radioterapia complementaria a cirugía preservadora consiste en administrar en 25 fracciones durante un período de 5 semanas con una dosis total de 50 Gy y adicional una dosis de refuerzo al lecho tumoral de 10-15 Gy para mejorar el control local, lo cual alarga aún más el tiempo total de tratamiento a una media de 6-7 semanas ⁽⁸⁾.

El hipofraccionamiento en el cáncer de mama en estadios iniciales consiste en dar una dosis de 42,5 Gy a toda la mama en 16 fracciones más una sobreimpresión de 3 fracciones de 2,6 Gy, después de la cirugía conservadora de la mama, en pacientes con ganglios negativos. Este esquema se ha comparado con el fraccionamiento estándar demostrando igual control local y sin mayores toxicidades, con la ventaja de un menor tiempo de tratamiento ⁽⁹⁾.

Estudios Canadienses y del Reino Unido han mostrado que con la utilización de un esquema hipofraccionado se obtienen resultados comparables al esquema convencional o normofraccionado. Otros grupos en Europa, trataron 339 pacientes; 141 pacientes con fraccionamiento convencional (50 Gy a 2 Gy por 25 fracciones); 198 pacientes con hipofraccionamiento (44 Gy a 2,75 Gy por 16 fracciones) con sobreimpresión al lecho tumoral secuencial (10-16 Gy a 2 Gy por 5-8 fracciones o bien 9-15 Gy a razón de 3 Gy por 3-5 fracciones) evaluando retrospectivamente la falta de homogeneidad en la dosis y los diferentes grados de reacción ⁽¹⁰⁾.

En el Hospital Universitario de Caracas se realizó un estudio retrospectivo desde 1981 a 1995, seleccionando 388 pacientes con cáncer de mama estadios I y II. Se dividieron entre mastectomía más radioterapia vs., cirugía preservadora más radioterapia. Se encontró que

la sobrevida global a 5 y 10 años es similar a las series históricas de la literatura universal. Este hecho defiende la conducta actual de realizar cuadrantectomía (cirugía preservadora) aunque no se estudió el hipofraccionamiento como técnica de tratamiento radiante, puesto que todas las pacientes fueron sometidas al régimen convencional⁽¹¹⁾.

Más recientemente en el Hospital Universitario de Caracas se realizó un estudio sobre el régimen de hipofraccionamiento en cáncer de mama en los estadios *in situ*, IA y IIA en 2014, el cual representó una clara ventaja, puesto que su duración es menor al contrastarse con el régimen de radioterapia convencional⁽¹²⁾.

El estudio RTOG 1005 es un ensayo prospectivo de fase III que investiga la integración del *boost* a la mama con esquemas de hipofraccionamiento en estadios de cáncer de mama temprano (40 Gy / 15 fx (2,67 Gy al día) con un *boost* simultáneo e integrado de 0,53 Gy al lecho tumoral (hasta 48 Gy / 15 fracciones) comparándolo con el normofraccionamiento (50 Gy / 25 fracciones y *boost* de 14 Gy / 6-7 semanas)⁽¹³⁾.

No es una tarea fácil comparar y evaluar dos distribuciones de dosis en términos de probabilidades de control tumoral y de complicaciones a órganos a riesgo, especialmente cuando se tienen diferentes esquemas de fraccionamiento. Muchas de estas comparaciones se realizan mediante el uso de histogramas de dosis-volumen (DVH)⁽¹⁴⁾.

Los DVH son una herramienta que utilizamos para evaluar la dosis que recibirá tanto el tumor como los tejidos sanos circundantes. Con su ayuda resulta fácil estimar las dosis que reciben los tejidos sanos, a fin de evaluar el riesgo de producir un daño determinado⁽¹⁵⁾.

La dosis equivalente es una magnitud física que describe la relación de los distintos tipos de radiaciones ionizantes sobre los tejidos vivos. Y toma como punto de partida que todas las

restricciones evaluadas en las tablas QUANTEC y EMAMI; que son las encargadas de dar las pautas para la protección a los órganos a riesgo, las cuales son analizadas y calculadas a fracciones de 2 Gy y para tomar en cuenta las dosis a restringir de diferentes esquemas de fraccionamiento, se debe utilizar esta fórmula para obtener la equivalencia de una dosis conocida a una dosis con fraccionamiento de 2 Gy⁽¹⁶⁾.

Esto es debido a que los efectos biológicos no dependen simplemente de la distribución de la dosis, pero son una función no lineal del número y el tamaño (dosis) de las fracciones. Por lo tanto, el uso de DVH no es suficiente para estimar y comparar dos esquemas de fraccionamiento en cuanto a los posibles efectos adversos a los órganos a riesgo y efectos sobre el control local⁽¹⁴⁾.

Partiendo del modelo lineal-cuadrático (LQ) de la supervivencia celular, Barendsen introdujo la dosis de respuesta extrapolada, que más tarde se denominó la dosis biológica efectiva (BED). El concepto de BED se ha utilizado ampliamente en la radioterapia para la conversión entre diferentes esquemas de fraccionamiento y se ha convertido en la herramienta de referencia clínica para estimar los efectos biológicos tanto al tejido maligno como a los tejidos normales⁽¹⁴⁾. Y es menester tener como premisa principal que para llegar a la dosis equivalente, hay que conocer la BED, que es el valor que indica cuantitativamente el efecto biológico de cualquier tratamiento de radioterapia, teniendo en cuenta los cambios en la dosis por fracción o tasa de dosis, la dosis total y el tiempo total. Valores que son de suma importancia para estimar y predecir por medio de las tablas de restricciones, las toxicidades agudas y tardías⁽¹⁶⁾.

MÉTODO

Se evaluaron 20 pacientes femeninas, las

cuales fueron referidas a la consulta del servicio de radioterapia y medicina nuclear del Hospital Universitario de Caracas, donde estas reunieron los siguientes criterios: diagnóstico patológico de cáncer de mama resecado por tumorectomía. Sexo femenino, estadios 0, IA y IIA, Edad ≥ 18 , mamografía derecha e izquierda dentro de los 90 días posteriores a la biopsia diagnóstica, poseer un análisis inmunohistoquímico, las mujeres en edad fértil no deben estar embarazadas ni lactando.

De igual forma se evaluaron retrospectivamente dos brazos controles, los cuales fueron 20 pacientes cada brazo, que se dividieron en: hipofraccionamiento y normofraccionamiento, para un total de 40 pacientes como grupo control y 20 pacientes como grupo experimental.

De igual forma se caracterizaron los efectos agudos de la radioterapia sobre la piel, según la escala de la RTOG en las pacientes del grupo experimental.

Cálculo de la dosis

Posterior a la recolección de datos clínicos, se procedió a la recolección de datos físicos, obtenidos de los HDV que generó el sistema de planificación. Los cuales fueron: PTV1 (Volumen de planificación, el cual es igual al volumen de enfermedad subclínica o CTV1 más un margen de 10 mm), PTV2 (El cual se refiere al lecho tumoral o CTV2 más un margen de 10 mm) (tomando las curvas del 100 %), y los órganos a riesgo (pulmón, hígado, esófago, médula y corazón). Una vez tomados estos datos se procedió a calcular la BED y dosis equivalente de los HDV de cada grupo (normofraccionamiento, hipofraccionamiento e hipofraccionamiento con *boost* integrado y simultáneo).

Tratamiento estadístico

Para el estudio y análisis de la información se utilizó el sistema estadístico Graphpad Prism 6 donde se estudió frecuencia, porcentaje, media, moda, significancia (Kruskal-Wallis).

RESULTADOS

Con respecto a la distribución de las pacientes por edades, se observó que la edad media predominante fue de 56 años. Se observó que la localización más frecuente del tumor fue en la mama derecha en un (70 %). (Figura 1 y 3) En relación a la procedencia, la mayoría fueron provenientes del estado Aragua y Distrito Capital. (Figura 2).

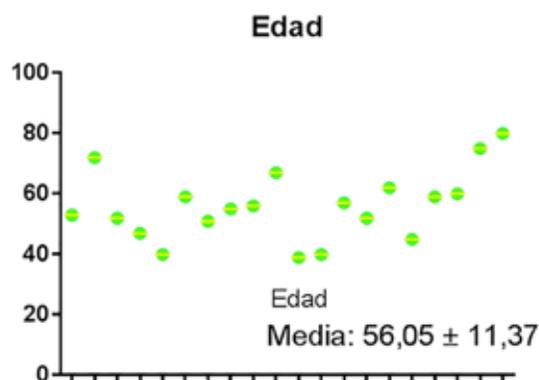


Figura 1. Pacientes clasificadas según edad.

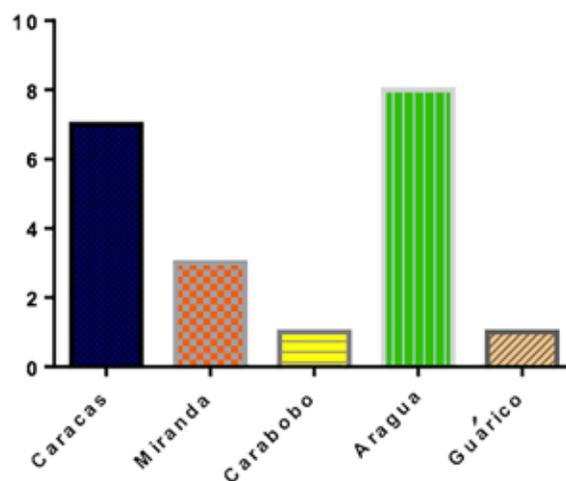


Figura 2. Pacientes clasificadas según procedencia.

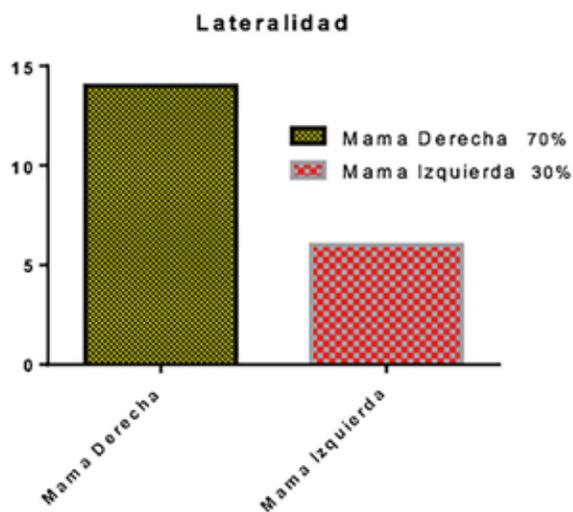


Figura 3. Pacientes clasificadas según mama afectada.

En lo que concierne a la presentación de la enfermedad en la mayoría de las pacientes, se encontró que fueron estadio IIA predominantemente (70 %). (Figura 4). Asimismo, el 70 % fue de variedad histológica ductal infiltrante y solo un 10 % *in situ* (Figura 5).

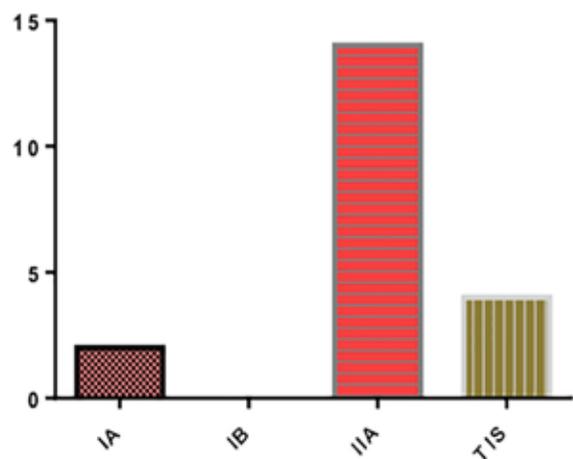


Figura 4. Pacientes clasificadas según estadio.

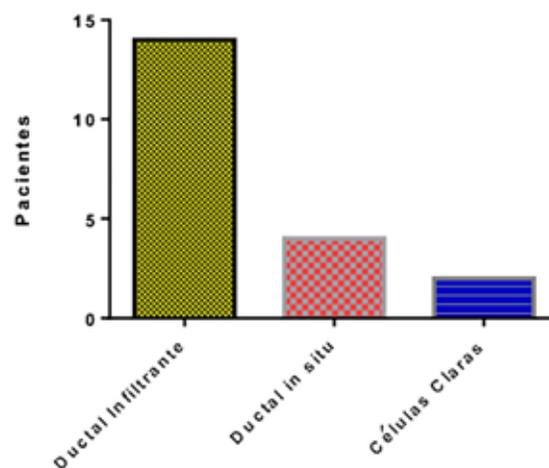


Figura 5. Pacientes clasificadas según variedad histológica.

El análisis pronóstico de estas pacientes reveló que la diferenciación histológica predominante fue el grado II con un 55 %. El 50 % de las pacientes presentaron inmunohistoquímica de buen pronóstico Luminal A (Figura 6).

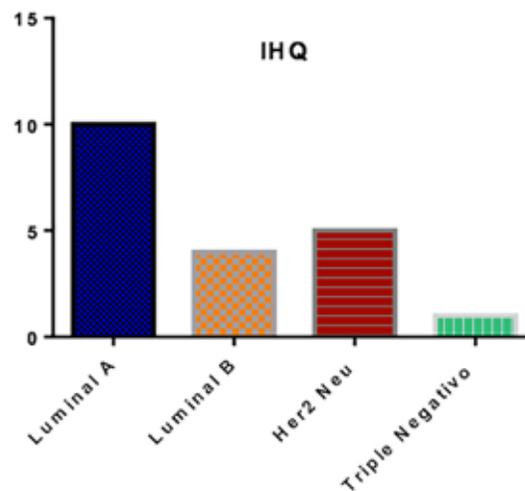


Figura 6. Pacientes clasificadas por resultado inmunohistoquímico de la pieza operatoria.

Para los datos anatómicos de simulación se encontró como volumen mamario contorneado promedio de 701 cm³, ancho de mama contorneado fue de 17,74 cm, la altura mamaria 6,115. En cuanto al ancho del tangencial un promedio de 11,60 (Figura 8).

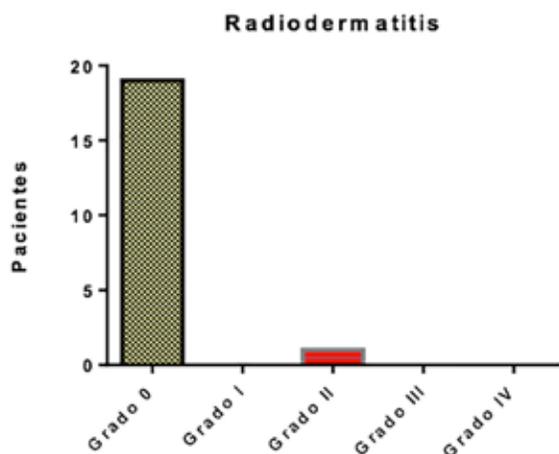


Figura 7. Pacientes clasificadas según toxicidad dermatológica aguda durante todo el tratamiento y a la semana 12 postratamiento.

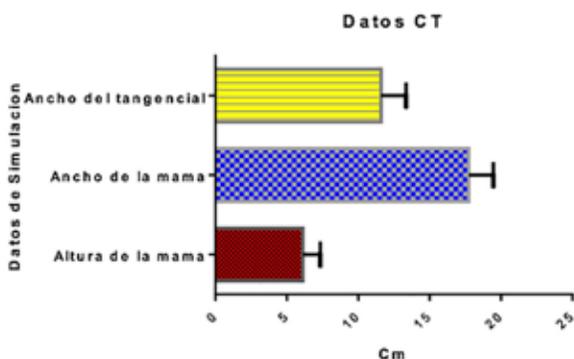


Figura 8. Pacientes clasificadas según características tomográficas.

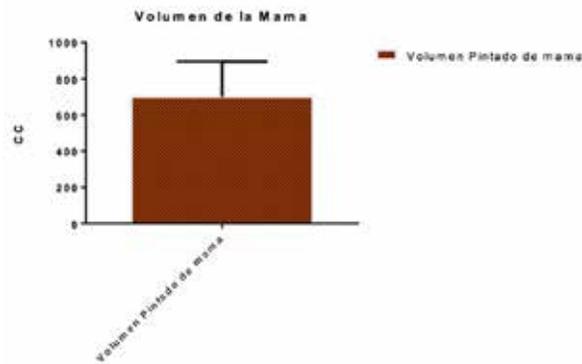


Figura 9. Pacientes clasificadas según volumen mamario contorneado.

Las dosis físicas medias encontradas en el esquema de hipofraccionamiento con *boost* integrado fueron: PTV1: 43,77 Gy, PTV2: 51,58 Gy, pulmón: 8,396 Gy, médula: 0,7225 Gy, corazón: 2,439 Gy, hígado: 2,344 Gy y esófago: 1,240 Gy

Con respecto a las dosis físicas máximas (puntos calientes según ICRU 29) encontradas en el esquema de hipofraccionamiento con *boost* integrado fueron: PTV1: 51,58 Gy, PTV2: 54,24 Gy, pulmón: 46,02 Gy, médula: 0,9735 Gy, corazón: 24,94, hígado: 17,13 Gy y esófago: 3,311 Gy.

Las dosis medias radiobiológicas efectivas encontradas en el esquema de hipofraccionamiento con *boost* integrado fueron: PTV1: 81,51 Gy, PTV2: 104,0 Gy, pulmón: 9,660 Gy, médula: 0,7842 Gy, corazón: 2,611 Gy, hígado: 3,120 Gy y esófago: 1,321 Gy (Cuadro 1).

Las dosis medias radiobiológicas efectivas encontradas en el esquema de hipofraccionamiento fueron: PTV1: 79,32 Gy, PTV2: 90,40 Gy, pulmón: 14,78 Gy, médula: 21,05 Gy, corazón: 13,07 Gy, hígado: 16,97 Gy y esófago: 7,774 Gy. En cuanto a las dosis medias radiobiológicas efectivas encontradas en el esquema estándar fueron: PTV1: 51,30 Gy, PTV2: 103,0 Gy,

pulmón: 11,24, médula: 20,43 Gy, corazón: 5,353 Gy, hígado: 18,53 Gy y esófago: 1,138 Gy (Cuadro 1).

En lo que concierne a las dosis radiobiológicas equivalentes promedio encontradas en el esquema de hipofraccionamiento se encontraron: PTV1: 51,32 Gy y PTV2: 65,49 (Cuadro 2)

Con respecto a las dosis radiobiológicas equivalentes promedio encontradas en el esquema de hipofraccionamiento fueron: PTV1: 56,91 Gy y PTV2: 49,95 Gy (Cuadro 2). Para las dosis radiobiológicas equivalentes promedio encontradas en el esquema estándar fueron: PTV1: 51,3 Gy y PTV2: 64,87 Gy.

Cuadro 1. Pacientes clasificadas según dosis radiobiológica efectiva vs fraccionamientos.

	<i>Boost</i> integrado + Hipofraccionamiento	Hipofraccionamiento	Normofraccionamiento
PTV1 (Gy 3,4)	b81,51 ± 8	c79,32 ± 11	51,30 ± 3
PTV2 (Gy 3,4)	a104,0 ± 11	90,40 ± 6	c103,0 ± 4
Pulmón (Gy 4)	a9,660 ± 3	14,78 ± 6	11,24 ± 5
Médula (Gy 2)	ab0,784 ± 1	21,05 ± 19	20,43 ± 20
Corazón (Gy 3)	a2,611 ± 1	13,07 ± 5	c5,353 ± 9
Hígado (Gy 1)	a3,120 ± 3	c16,97 ± 9	18,53 ± 16
Esófago (Gy 4,9)	a1,321 ± 2	7,774 ± 7	c1,138 ± 1

a Significa que hay diferencias estadísticas (P < 0,05) entre *boost* integrado + hipofraccionamiento vs. hipofraccionamiento

b Significa que hay diferencias estadísticas(P < 0,05) entre *boost* integrado + hipofraccionamiento vs. Normo-fraccionamiento

c Significa que hay diferencias estadísticas (P < 0,05) entre normo-fraccionamiento vs. hipofraccionamiento

Cuadro 2. Pacientes clasificadas según dosis radiobiológica equivalente vs., fraccionamientos. Radioterapia hipofraccionada con *boost* simultáneo e integrado en cáncer de mama estadios iniciales

	<i>Boost</i> Integrado + Hipofraccionamiento	Hipofraccionamiento	Normofraccionamiento
PTV1	51,32 ± 3	56,91 ± 7	51,3 ± 5
PTV2	^a 65,49 ± 3	^b 49,95 ± 4	^c 64,87 ± 7

a Significa que hay diferencias estadísticas (P < 0,05) entre *boost* integrado + hipofraccionamiento vs. hipofraccionamiento

b Significa que hay diferencias estadísticas (P < 0,05) entre *boost* integrado + hipofraccionamiento vs. normofraccionamiento

c Significa que hay diferencias estadísticas (P < 0,05) entre normofraccionamiento vs. hipofraccionamiento

DISCUSIÓN

La edad media en el 95 % de las pacientes en el presente trabajo, fue mayores de 45 años, resultados similares a los encontrados en el trabajo presentado por el Grupo Oncosur donde se evidenciaron que la edad preponderante en 578 pacientes fue de 58 años ⁽¹⁷⁾.

El 50 % de las pacientes presentaron inmunohistoquímica de buen pronóstico (RE +, RP +, Her2neu -) Luminal A, Luminal B un 20 %, her2neu+ un 25 % y finalmente triple negativo (tipo basal) un 5 %, datos similares a los encontrados por Uribe y col., donde de 320 pacientes el tumor más frecuente fue Luminal A (60,63 %), seguido por Basal Like (28,75 %) Her2 neu (9,06 %) y Luminal B (1,56 %) ⁽¹⁸⁾.

Para los datos anatómicos de simulación se encontró un volumen de mama contorneado con una media 701 cm³. Ancho de mama contorneado con una media de 17,74 cm. En cuanto al ancho del tangencial con un promedio de 11,60 cm y la altura mamaria con un promedio de 6,115 cm, parámetro el cual está relacionado con la radiodermatitis grado II encontrada en nuestro estudio, lo cual contrasta con lo encontrado por Texeira y col., donde la altura de la mama representó el parámetro estadísticamente significativo para la aparición de la radiodermatitis donde la probabilidad toxicidad grado II aumenta 2,36 veces por cada 1 cm de altura mamaria ⁽¹⁹⁾.

Un estudio realizado en Alemania donde compararon las dosis radiobiológicas efectivas de un esquema de fraccionamiento estándar con *boost* integrado y otro grupo normofraccionado con *boost* secuencial evidenciaron una menor dosis a órganos a riesgo con la integración del *boost* durante el tratamiento, resultado que contrasta con lo evidenciado en nuestro estudio, en el cual las dosis radiobiológicas efectivas en el esquema de hipofraccionamiento con *boost*

integrado resultó en una menor dosis a órganos a riesgo en comparación a los grupos tratados con normofraccionamiento e hipofraccionamiento, ambos con *boost* secuencial. Lo cual nos hace referencia que la integración del *boost* durante el tratamiento sugiere menos efectos adversos por proporcionar una mejor limitación de dosis a órganos a riesgo ⁽¹⁴⁾.

Las dosis medias radiobiológicas efectivas encontradas en el esquema de hipofraccionamiento con *boost* integrado fueron: PTV1: 81,51 Gy en contraste con los valores encontrados por Burbano y col., donde el BED fue de 77,2 Gy, donde demostró que los diferentes esquemas de tratamiento proporcionan similares dosis radiobiológicas efectivas, sin modificar significativamente la dosis equivalente ⁽²⁰⁾. En lo que concierne a la probabilidad de control local (TCP) Plataniotis y col., demostraron que la dosis radiobiológica efectiva que producen un control local en el 90 % y 100 % de los casos es de 90 Gy o superiores, las cuales pudimos evidenciar en nuestro trabajo, donde la dosis media al PTV2 fue de 104 Gy en el grupo hipofraccionado con *boost* integrado y simultáneo ⁽²¹⁾.

Hemos llegado a la conclusión de que el régimen de hipofraccionamiento con *boost* integrado y simultáneo en cáncer de mama estadios O, IA, IIA garantiza tener las dosis radiobiológica y equivalentes adecuadas tanto para el control local como para el límite de dosis en órganos a riesgo. Asimismo, es una clara ventaja en lo que respecta a tiempo de tratamiento, puesto que su duración es menor al contrastarse con el régimen de radioterapia convencional. Se puede implementar como protocolo rutinario en centros que cuenten con la tecnología adecuada, para poder disponer de cupos en equipos de tratamiento y aliviar así la demanda elevada del sistema público de salud.

REFERENCIAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-386.
2. Cáncer de mama: Introducción [Internet]. *Cancer. Net*. 2012 [citado 30 de marzo de 2018]. Disponible en: URL: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-mama/introducci%C3%B3n>
3. Adams P. The breast cancer conundrum. *Bull World Health Organ*. 2013;91(9):626-627.
4. Negrín C. Estadísticas de Cáncer en el 2012. MPPS. Registro Central de Cáncer. Disponible en: URL: www.mpps.gob.ve.
5. Martín MM. Manual Práctico de Oncología Radioterápica.pdf [Internet]. España: SEOR; 2013 [citado 30 de marzo de 2018]. Disponible en: URL: <http://www.seor.es/wp-content/uploads/Manual-Practico-de-Oncolog%C3%ADa-Radioterapica.pdf>
6. Vázquez DHMG. Tratamiento conservador en cáncer de mama. Bogotá: McGraw Hill Interamericana; 2007.
7. El Centro para la Salud y la Educación de las Mujeres - Evolución del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama [Internet]. [Citado 31 de marzo de 2018]. Disponible en: URL: <http://www.womenshealthsection.com/content/print.php3?title=gyno004&cat=39&lng=spanish>
8. Poortmans PM, Collette L, Bartelink H, Struikmans H, Van den Bogaert WF, Fourquet A, et al. The addition of a boost dose on the primary tumour bed after lumpectomy in breast conserving treatment for breast cancer. A summary of the results of EORTC 22881-10882 «boost versus no boost» trial. *Cancer Radiother*. 2008;12(6-7):565-570.
9. 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):513-520.
10. 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.
11. Aguilera M, Rebolledo T. Tratamiento preservador vs., mastectomía en el carcinoma mamario estadios I y II. Trabajo de Ascenso. Hospital Universitario de Caracas, Venezuela.
12. Carmona J, Abuchiabe D. Radioterapia hipofraccionada para mujeres con cáncer de mama en estadio precoz. Caracas: Universidad Central de Venezuela; 2014.
13. RTOG HZi. RTOG 1005 « A Phase III trial of accelerated whole breast irradiation with hypofractionation plus concurrent boost versus standard whole breast irradiation plus sequential boost for early-stage breast cancer» [Internet]. [citado 31 de marzo de 2018]. Disponible en: URL: <http://www.berkshirehealthsystems.org/body.cfm?id=1493&action=detail&ref=36>
14. Aly MM, Abo-Madyan Y, Jahnke L, Wenz F, Glatting G. Comparison of breast sequential and simultaneous integrated boost using the biologically effective dose volume histogram (BEDVH). *Radiat Oncol*. 2016;11:16.
15. Schiappacasse LE, Marsiglia H. Factibilidad y validación clínica de la radioterapia conformacional 3D y la modulación de intensidad. *Oncol Barc*. 2004;27(6):32-34.
16. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 103. *Ann ICRP*. 2007;37(2-4):1-332.
17. Ott I, Urdaneta N, Vera A, Ruan L, Abreu P, López B, et al. Radioterapia hipofraccionada en el tratamiento preservador del cáncer de mama en estadio precoz resultados preliminares. *Rev Venez Oncol*. 2012;24(2):125-131.
18. Uribe JR, Hernández CA, Menolascino F, Rodríguez JE, Istúriz LM, Márquez ME, et al. Clasificación molecular del cáncer de mama y su correlación clínica. *Rev Venez Oncol*. 2010;22(2):109-116.
19. Pires AMT, Segreto RA, Segreto HRC. RTOG criteria to evaluate acute skin reaction and its risk factors in patients with breast cancer submitted to radiotherapy. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2008;16(5):844-849.
20. Burbano J, Muñoz A, Conrado Z, Plazas M, Dussan R. Radioterapia de intensidad modulada hipofraccionada para cáncer de mama usando la técnica de refuerzo integrado simultáneo. *Rev Latinoam Física Médica*. 2015;2(2):4.
21. Plataniotis GA, Dale RG. Biologically effective dose-response relationship for breast cancer treated by conservative surgery and postoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. [Internet]. 1 de octubre de 2009 [citado 31 de julio de 2018];75(2). Disponible en: URL: [https://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(09\)00745-7/fulltext](https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(09)00745-7/fulltext)