



ARTÍCULO ESPECIAL

¿Cuál es el fraccionamiento estándar en la irradiación del cáncer de mama?



Fátima Ginés Santiago^a, María Jesús García-Anaya^b,
 María del Carmen Moreno-Manzanaro Moreno^a, Ángel Calvo-Tudela^b,
 Fabiola Romero-Ruperto^a e Isabel García-Ríos^{b,*}

^a Servicio de Oncología Radioterápica, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

^b Servicio de Oncología Radioterápica, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

Recibido el 23 de febrero de 2023; aceptado el 4 de mayo de 2023

Disponible en Internet el 2 de junio de 2023

PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama;
 Radioterapia;
 Hipofraccionamiento;
 Ultrahipo
 fraccionamiento

Resumen Se ha demostrado que la radioterapia después de la cirugía conservadora por cáncer de mama reduce las tasas de recurrencia local y la mortalidad. El tratamiento convencional de radioterapia postoperatoria era 50 a 50,4 Gy, administradas en 25 a 28 fracciones durante un período de 5 a 6 semanas. En los últimos 20 años hay evidencia clínica para considerar los esquemas de tratamiento hipofraccionados seguros y eficaces. El hipofraccionamiento moderado, administrado en 3 semanas, se puede considerar el estándar de tratamiento tras una cirugía conservadora o mastectomía, así como en irradiación de áreas ganglionares, con resultados respecto al control local y la supervivencia similares y con efectos en el tejido normal agudo y crónico, similares o menores. El tratamiento ultrahipofraccionado, administrado en 5 sesiones durante una o 5 semanas, es un tratamiento seguro y eficaz tras la cirugía conservadora y la mastectomía sin reconstrucción. Se han comunicado resultados precoces de que el tratamiento ultrahipofraccionado en una semana es seguro cuando se irradian áreas ganglionares.

© 2023 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Breast Neoplasm;
 Hypofractionated;
 Radiotherapy;
 UltraHypo
 fractionated

What is the standard fractionation in the irradiation of breast cancer?

Abstract Radiotherapy (RT) after breast-conserving surgery for breast cancer (BC) has been shown to reduce local recurrence rates and mortality. The conventional treatment of postoperative radiotherapy was 50 to 50.4 Gy, administered in 25 to 28 fractions over a period of 5 to 6 weeks. In the last 20 years, there is clinical evidence to consider hypofractionated treatment regimens safe and effective. Moderate hypofractionation, administered over 3 weeks, can be considered the standard of care after conservative surgery or mastectomy, as well as in irradiation of lymph node areas, with similar results regarding local control and survival and

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: isabel.garciarios@gmail.com (I. García-Ríos).

with effects on acute and chronic normal tissue. , similar or smaller. Ultrahypofractionated treatment, administered in 5 sessions, for 1 or 5 weeks, is a safe and effective treatment after conservative surgery and mastectomy without reconstruction. Early results have been reported that ultrahypofractionated treatment in 1 week is safe when lymph node areas are irradiated. © 2023 SESPM. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Se ha demostrado que la radioterapia (RT) después de la cirugía conservadora por cáncer de mama (CM) reduce las tasas de recurrencia local y la mortalidad, en ensayos de fase III y metaanálisis¹. La RT postoperatoria es un tratamiento oncológico fundamental para las pacientes con cáncer de mama que se operan mediante cirugía conservadora o mastectomía². Las dosis de radiación consideradas convencionales eran 50 y 50,4 Gy, administradas en 25 a 28 fracciones durante un período de 5 a 6 semanas. Esta larga duración de estos tratamientos se tradujo en incumplimiento del tratamiento, disminución de la calidad de vida y aumento del costo de la atención³.

En los últimos 20 años, se han publicado múltiples estudios prospectivos y ensayos clínicos con esquemas de tratamiento de menos número de sesiones y más dosis por sesión, hipofraccionamiento (HF), que han cambiado el estándar de tratamiento de la RT postoperatoria en cáncer de mama, pasando de 5 a 6 semanas de tratamiento frente a 3 semanas de tratamiento. El HF moderado, 40–42.56 Gy en 15–16 fracciones (fx) durante 3 semanas, es al menos igual de eficaz en el control local y supervivencia, que el tratamiento normofraccionado (NF) de 25 fx y con menores efectos adversos en los tejidos normales⁴.

En la comunidad científica de oncología radioterápica, se ha aceptado denominar ultrahipofraccionamiento a los estudios con esquemas de tratamiento donde la dosis por sesión es mayor a 5 Gy, estos tratamientos se administran en 5-6 sesiones con dosis de 26-32,5 Gy/ 5,2–6,5 Gy/ fx, durante una o 5 semanas. Los esquemas de tratamiento ultrahipofraccionado, no son inferiores con resultados a 5-10 años, en términos de recurrencia local (RL) y con efecto en los tejidos normales menores, en comparación con los tratamientos hipofraccionados moderado y normofraccionados, por lo que estamos ante un cambio en el tratamiento postoperatorio en el cáncer de mama, después de que los datos a largo plazo estén disponibles^{5,6}.

Hipofraccionamiento moderado tras la cirugía conservadora

Son varios los artículos que avalan la eficacia y seguridad del uso del HF moderado en el tratamiento radioterápico del cáncer de mama (tabla 1).

Yamada et al.⁷ publicaron en 1999 los resultados de un estudio en el que incluyeron 236 pacientes con cáncer de mama en estadio precoz tratadas con 2 esquemas de radioterapia (50 Gy en 25 fx vs. 40 Gy en 16 fx). La tasa de

RL a 5 años fue 6,8% (50 Gy) y 12,7% (40 Gy), aunque no fue estadísticamente significativo ($p = 0,09$).

En 1986, se inició un ensayo clínico en el Hospital Royal Marsden⁸; aleatorizaron 1.410 mujeres con cáncer de mama pT1-3 pN0-1 M0 a recibir 50 Gy en 25 fx, 39 Gy en 13 fx o 42,9 Gy en 13 fx. En todas las pacientes se realizó cirugía conservadora con variabilidad de actuación sobre la axila (no cirugía vs. biopsia selectiva del ganglio centinela [BSGC] vs. vaciamiento axilar). Con un seguimiento de 10 años, la tasa de RL fue del 12,1% en el grupo de 50 Gy; del 14,8% en el grupo de 39 Gy y del 9,6% en el grupo de 42,9 Gy. Se evidenció diferencia significativa en cuanto a la RL en el grupo de 39 Gy con respecto al de 42,9 Gy ($p = 0,027$).

En el estudio de Whelan et al.⁹ se incluyeron 1.234 pacientes en estadio pT1-2 pN0 M0; 622 pacientes recibieron 42,5 Gy en 16 fx y 612 pacientes 50 Gy en 25 fx. Con una mediana de seguimiento de 10 años, se objetivó una RL del 6,2% para el esquema hipofraccionado y del 6,7% para el estándar. En el análisis por subgrupos se objetivó que el HF fue inferior en cuanto al control local (CL) en las pacientes con tumores G3 (HR 3,08; IC 95%: 1,22-7,76). No se realizó boost.

Entre 1999 y 2002¹³, 4.451 mujeres con tumores pT1-3 pN0-1 M0 fueron incluidas en los estudios START A¹⁰ y B¹¹, que comparaban el NF vs. HF de 41,6 Gy y 39 Gy/13 fx (START A) y 40 Gy/15 fx (START B). En el 14 y 7% de los casos respectivamente, se realizó irradiación de la axila y la fosa supraclavicular o axila y en el 61 y 43% de los casos, boost secuencial de 10 Gy en 5 fx al lecho tumoral. En el START A no se evidenciaron diferencias significativas en cuanto a la recurrencia locoregional (RLR), supervivencia global (SG) o supervivencia libre de enfermedad (SLE). En el START B la proporción de RLR fue similar, pero se objetivó una menor tasa de recaída a distancia para el esquema de 40 Gy (12,3% vs. 16%, $p = 0,014$) repercutiendo en la SG ($p = 0,042$).

En el año 2020 se publicaron los resultados del ensayo DBCG HYPO¹⁴, se incluyeron 1.854 pacientes con estadio pT1-2 pN0-mic M0 o carcinoma ductal in situ (254 pacientes). Se aleatorizan a: 50 Gy en 25 fx vs. 40 Gy en 15 fx. Se realizó boost secuencial en el 23,1% de los casos. Mediana de seguimiento de 9 años, la RL fue 3,3% (IC 95%; 2-5%) en el grupo de 50 Gy y del 3% en el de 40 Gy (IC 95%; 1,9-4,5%).

En el estudio de Wang et al.¹², publicado en 2020, se aleatorizaron 734 pacientes con tumores pT1-2 pN0-3 M0 y cirugía conservadora a recibir 50 Gy en 25 fx o 43,5 Gy en 15 fx. A la mayoría de las pacientes (99,7%) se les realizó boost secuencial. El 3,6 y el 0,3% recibieron radioterapia sobre ganglios supra/infraclaviculares y axilares respectivamente. No hubo diferencias significativas en cuanto a RL, RLR, SLE ni SG.

En algunos de los estudios anteriores, se permitía la realización de boost, pero este se realizaba de forma secuencial. Varios estudios han demostrado que el boost

Tabla 1 Hipofraccionamiento moderado

	N	Características	Esquemas de tratamiento	Años	RL/RLR	SG/ Mortalidad*	Cosmesis/Toxicidad
Yamada et al. ⁷ (1999)	236	pT1-3 N-/ + M0 CC + VA No boost	50 Gy (25 fx) 40 Gy (16 fx)	5	50 Gy: 6,8% 40 Gy: 12,7% P = 0,09	50 Gy: 84% 40 Gy: 84%	-
Royal Marsden (Owen, 2006) ⁸	1.410	pT1-3 pN0-1 M0 CC + VA/BSGC/no actuación Boost permitido (14 Gy/7 fx) RT ganglionar (axila y FSC)	50 Gy (25 fx) Boost 74% 42,9 Gy (13 fx) Boost 75% 39 Gy (13 fx) Boost 74%	10	50 Gy: 12,1% 42,9 Gy: 9,6% 39 Gy: 14,8 %	-	No hay cambios en la aparición de la mama: 50 Gy: 46,6% 42,9 Gy: 42% 39 Gy: 43,9%
Canadiense (Whelan, 2010) ⁹	1.234	pT1-2 N0 M0 CC + VA No boost No RT ganglionar	50 Gy (25 fx) 42,5 Gy (16 fx)	10	50 Gy: 6,7% 42,5 Gy: 6,2% No inferioridad: p < 0,001	50 Gy: 84,4 Gy 42,5 Gy: 84,6 Gy p = 0,79	Cosmesis buena/ excelente 50 Gy: 71,3% 42,5 Gy: 69,8% Toxicidad crónica de la piel G0 50 Gy: 70,5% 42,5 Gy: 66,8%
START A (2013) ¹⁰	2.236	pT1-3a pN0-1 M0 CC o MT Boost permitido (10Gy/5fx) 61% RT ganglionar (axila y FSC) 14%	50 Gy (25 fx) 41,6 Gy (13 fx) 39 Gy (13 fx)	10	50 Gy: 7,4% 41,6 Gy: 6,3% p = 0,65 39 Gy: 8,8% p = 0,41	50 Gy: 19,8% 41,6 Gy: 18,4% p=0,74 39 Gy: 20,3% p=0,69	Menor toxicidad cutánea en grupo 39 Gy vs. 50 Gy No diferencias entre 41,6 y 50 Gy
START B (2013) ¹¹	2.215	pT1-3a pN0-1 M0 CC o MT Boost permitido (10 Gy/5 fx) 43% RT ganglionar (axila y FSC) 7%	50 Gy (25 fx) 40 Gy (15 fx)	10	50 Gy: 5,5% 40 Gy: 4,3% p = 0,21	50 Gy: 19,2% 40 Gy: 15,9% p=0,042	Menor toxicidad cutánea en grupo de 40 Gy
DBGC Hypo (2020)	1.854	pT1-2 pN0-mic CDIS (254 pac) CC Boost permitido	50 Gy (25 fx) 40 Gy (15 fx)	9	50 Gy: 3,3% 40 Gy: 3%	50 Gy: 93,4% 40 Gy: 93,4% p=0,93	Induración (5 años) 50 Gy: 13% 40 Gy: 11% OR 0,8 p = 0,029
Wang (2020) ¹²	734	pT1-2 pN0-3 M0 CC Boost RT ganglionar	50 Gy (25 fx) Boost 10Gy/5fx 43,5 Gy (15fx) Boost 8,7Gy/ 3fx	5	50 Gy: 2% 43,5: 1,2% p = 0,017 (no inferioridad)	50 Gy: 98% 43,5 Gy: 97,5%	Radiodermatitis G2/G3 50 Gy: 8% 43,5 Gy: 3% Buena/excelente cosmesis 50 Gy:89% 43,5 Gy:89%

BSGC: Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela; CC: Cirugía conservadora; FSC: Fosa supraclavicular; fx: fracciones; MT: Mastectomía; RT: radioterapia; VA: Vaciamiento axilar.

* Con significación estadística.

integrado (SIB) mejora la homogeneidad de la dosis, la eficacia biológica y disminuye el tiempo total de tratamiento^{15,16}. En 2022 se publica una revisión sistemática de 9 estudios que evaluaban la realización de SIB en HF moderado. La dosis prescrita a la mama variaba entre 40-46,8 Gy (15-20 fx) y la dosis al boost entre 2,4-3,4 Gy/fx (48-52,8 Gy). No se objetivó aumento de toxicidad aguda ni tardía, con buen resultado cosmético. Concluyeron que la administración de boost integrado es eficaz y segura, pero debe validarse en ensayos prospectivos¹⁷.

En ASTRO de 2022¹⁸ se han dado a conocer los resultados de RTOG 1005, un ensayo fase III que aleatorizaba 2.262 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama precoz de alto riesgo a recibir 50 Gy en 25 fx con boost secuencial o 40 Gy en 15 fx con SIB de 8 Gy (0,53 Gy/fx). Con una mediana de seguimiento de 7,3 años, no se han evidenciado diferencias significativas en cuanto a RL, toxicidad o cosmesis.

Hipofraccionamiento moderado tras la mastectomía

Hasta hace unos años, ningún estudio aleatorizado a gran escala había comparado la radioterapia hipofraccionada con el fraccionamiento convencional tras la mastectomía. La evidencia disponible se basaba en series de casos, estudios retrospectivos o análisis de subgrupos de otros ensayos clínicos.

En los ensayos START A (XI) y START B (XII), un 15 % (336/2.236) y un 8% (177/2.215) respectivamente de las pacientes incluidas habían sido tratadas con HF tras mastectomía, sin evidenciarse diferencias significativas en cuanto a recurrencia local ni toxicidad tardía a 10 años.

En 2013¹⁹, se publica un estudio prospectivo, no aleatorizado con pacientes de alto riesgo (pT3/T4, pN2), que han recibido una mastectomía, cuyo objetivo es estudiar la eficacia y la tolerabilidad. La dosis en la pared torácica FSC es 35 Gy/3,5 Gy, en 2 semanas, sobreimpresión de 8 Gy (4 Gy/fracción) a la cicatriz quirúrgica (5 cm de ancho). Con extensión extranodal, la axila y FSC se irradia con 38,5 Gy/3,5Gy. En una mediana de tiempo de seguimiento de 44 meses, se observó un edema subcutáneo moderado fuera y dentro del área torácica de refuerzo en 5 de 112 (4,4 %) y 8 de 112 (7,1 %) casos, respectivamente. La supervivencia libre de recidiva local a 5 años del 97%.

En 2019, Wang et al.²⁰ publica resultados a 5 años de un ensayo fase 3 aleatorizado, de no inferioridad que comparaba el 43,5 Gy/15 fx vs. 50 Gy/25 fx, sobre pared torácica y áreas ganglionares (nivel III y FSC) en 820 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado (pT3-T4 o pN2-3, si la cirugía era el tratamiento primario o ypN+ tras QT neoadyuvante). Intervenidas mediante mastectomía y vaciamiento axilar. Ninguna paciente recibió RT sobre niveles I-II, ni cadena mamaria interna. A los 5 años, la RL (convencional 8,1% vs. HF moderado 8,3%; $p < 0,0001$) ni SG (convencional 86% vs. HF moderado 84%; $p = 0,52$) (tabla 2).

Tampoco hubo diferencias significativas en cuanto a toxicidades agudas ni crónicas, excepto que se evidenció menor toxicidad cutánea grado 3 aguda en el grupo de HF moderado que en el convencional (3% vs. 8%; $p < 0,0001$).

En 2020 Lui et al.²¹ publicaron un metaanálisis, en el que se incluyen 24 estudios retrospectivos y un EC controlado

aleatorizado con 3.780 pacientes a las que se había realizado mastectomía. El área de tratamiento abarcaba la pared costal y/o FSC ipsilateral. Ocho estudios permitían irradiar niveles axilares o cadena mamaria interna si era necesario. La dosis variaba de 39 a 48,3 Gy con un fraccionamiento de 2,3-3,2 Gy/día. No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a resultados y toxicidad, siendo un tratamiento seguro y eficaz.

Son necesarios ensayos clínicos consistentes y con seguimiento a largo plazo que evalúen los resultados del tratamiento hipofraccionado sobre áreas ganglionares, sobre todo en la cadena mamaria interna. Los datos hasta el momento no parecen evidenciar un empeoramiento en cuanto a resultados clínicos o toxicidad²².

En 2022 se han publicado los resultados de un estudio prospectivo que comparaba RT normofraccionada vs. HF moderado en pacientes sometidas a reconstrucción diferida o inmediata. Los resultados parecen ser comparables en cuanto a tasa de complicaciones²³.

Existen varios ensayos en curso, como el Alliance 221505 y el ensayo Dana-Farber, que evalúan actualmente el uso del HF moderado en este escenario.

Tratamiento ultrahipofraccionado

En los últimos años, se han publicados ensayos clínico fase I-II y fase III, de tratamiento UHP o de tercera generación (III), de radioterapia postoperatoria tras la cirugía conservadora en cáncer de mama. Aunque tenemos publicados estudios prospectivos y retrospectivos de tratamiento ultrahipofraccionado, desde el año 1987²⁴. Posteriormente se publicaron 9 estudios²⁵⁻³³ con esquema de tratamiento semanal entre los años 1995 y 2022. La dosis administrada en estos estudios es de 28,5-39 Gy, con un fraccionamiento de 5,5-6,5 Gy/ fx, una fracción al día, durante 5-6 semanas (tabla 3).

Las características de las pacientes incluidas en estos estudios son: pacientes de edad avanzada, mayores de 65 años, con comorbilidades, diagnosticadas de cáncer de mama, operadas mediante cirugía conservadora o mastectomía. En 3 estudios se incluyeron pacientes no candidatas a cirugía^{24,25,27}. En 4 estudios^{25-27,30} se irradian áreas ganglionares con esquema de tratamiento de 27,5 Gy / 5,5 Gy por fx, en todos se irradia la fosa supraclavicular y en 2 estudios^{26,27} también se irradia la cadena mamaria interna con mismo esquema de tratamiento.

Los resultados clínicos de estos estudios medidos como SLE y supervivencia causa específica (SCE), a 5 y 10 años están por encima del 70% con datos de toxicidad dérmica aguda y crónica muy tolerable y con baja tasa de toxicidad mayor a grado II.

Los estudios fase I-II publicados, se han realizado en 3 instituciones: Universidad de Louisville, Kentucky (EE. UU.)³⁴⁻³⁶, Universidad de Ghent (Bélgica)³⁷⁻³⁹ y en la Universidad Federal do Ceara, Fortaleza (Brasil)⁴⁰ (tabla 4).

En el estudio de la Universidad de Louisville, se incluyen 166 pacientes, dosis: 28,5-30 Gy/5 fx. La edad de las pacientes es de 30-84 años, mediana de 59 años. A los 7 años, el riesgo de RL es 4,7 %, SLE: 93,6% y SG: 88,6%. La toxicidad aguda de grado 1 o 2, más frecuente fue el dolor de mama, seguido de dermatitis y astenia. Los resultados

Tabla 2 Hipofraccionamiento moderado en pacientes mastectomizadas

Estudio	Pacientes (n)	Características	Esquemas de tratamiento	Resultados
Koukourakis et al. ¹⁹ (2013)	112	pT3-4 pN2	35 Gy (10 fx) Boost: 8 Gy/2fx Área ganglionar: 35-38,5 Gy/10-11 fx	RL: 3/112 p SLRL (5a): 97% SCE: (5a): 84%
Wang et al. ¹² (2019)	820	T3-4 o pN2-ypN+ Mastectomía + VA	50 Gy (25 fx) vs. 43,5 Gy (15 fx)	RLR (5 a) 8,1% (25 fx) vs. 8,3% (15 fx) SG: 86% (25 fx) vs. 84% (15 fx)

RLR: Recurrencia locoregional.

Tabla 3 Estudios retrospectivos-prospectivos de ultrahipofraccionamiento semanal

SEMANAL 1 día/ semana	Doses/Fx (Gy)	Edad	N / Estadio	Resultados	Toxicidad Aguda	Toxicidad crónica
Rostom A. Y. et al. 1987 ²⁴	39/6,5 Gy Boost: 3,2Gy x 3fx	69,2	84 p I a IV No cirugía (53p)	SLE 36 m: 50%	NS	50% resultado cosmético bueno o excelente
Maher M. et al. 1995 ²⁵	32,5/6,5 Gy Boost: 13/6,5 Gy FSC:		70 p T1 a T4 HT Neoadyuvante No cirugía	SLE: 72%	G0-1: 87% G2: 10 % G3: 2 pct	NS
Ortholan C. et al. 2005 ²⁶	32,5/6,5 Gy Boost: 6,5 Gy MI y FSC: 27,5/5,5 Gy	78	150 p I, II y III CC/MT	SLE 10 a: 71,5% CSS 10 a: 77,6%	G1-2: 28% No G 3	G 1-2: 49% G 3: 5,3%
Courdi A. et al. 2006 ²⁷	32,5/6,5Gy Boost: 6,5 Gy MI Y FSC: 27,5/5,5 Gy	83	124 p No cirugía	SLE 5 a.: 78% CSS 5 a: 71%	G 1-2:28% No G3	G 1-2: 32% G3: 6 p.
Cutuli B. et al. 2009 ²⁸	32,5 /6,5 Gy	73,6	133 p I, II (<4 cm)	RL: 3% SG: 8a: 74%	NS	NS
Kirova J.M. et al. 2009 ²⁹	32,5 /6,5 Gy	80	HF: 50 p T1-T2 N1	SLRL: 7 a: 93% CSS:7 a: 87%	No grado 3 NF 85% HF 81 %	Fibrosis Grado 1-2 NF 15% HF 33 %
Chargari C. et al. 2010 ³⁰	32,5/6,5Gy Boost: 13 Gy FSC 27,5/5,5 Gy	80	29 p No cirugía	SLRL: 7 a: 95,8% CSS: 7 a: 96,4%	No grade 3	Buenos: 22 p Satisfactorio: 5 p Pobre: 1 p
Rovea P. et al. 2015 ³¹	32,5/6,5 Gy vs 30/6 Gy	80	298 p T1 – T4 N0 – N2	CL: 5 a: 96,4% CSS: 5 a: 95,3%	G0:71,8% G1-2: 27,4 % G3: 0,3 %	Cosmetica: Excelente 86,4% Pobre 13,6%.
Sanz J. et al. 2018 ³²	30 Gy / 5Gy / 37,5Gy/6,25 Gy	79	486 p	SLE 5a: 96,5%	G1: 52% G2:34% G3: 14%	G1: 68% G2: 22% G3: 9%
Zerella M.A. et al. 2022 ³³	28,5Gy/5,7Gy 3D and IMRT	76	271p T1-T3 N1	SLE 3 a: 94,9%	G0: 27,7%, G1: 56,5% G2: 15,5% G3: 0,4%	Cosmesis: Excelente: 26,7% Bueno: 59,6 % Pobre:12,9%

Tabla de elaboración propia.

CC: Cirugía Conservadora; FSC: Fosa supraclavicular; HT: Hormonoterapia; IMRT: Radioterapia de Intensidad Modulada; MT: Mastectomía; NS: nos especificado; RL: Recurrencia local.

Tabla 4 Estudios fase I-II de tratamiento ultrahipofraccionado

	Dosis/Fx (Gy) Volumen	Edad/ seguimiento	N estadio	Resultados	Toxicidad
Reshko L.B. 2013-2022 ³⁶	Mama 30 / 6 Gy 28,5 /5,7 Gy	59 a (30-84) 5,5 años	166 p pT1-2, pN0-1	SLR (10 a): 80,7% RL (10 a): 7,2 %	Grado 2 o >: 22% Cosmética Buena-excelente: 82%
Monten C. (Belgica) 2017 -2022 ³⁷	Mama: 28,5/5,7Gy (12 días) Boost integrado: 32,5/6,5 Gy 34,5/6,9 Gy FSC: 27/5,4 Gy	73,6 a (65-90) 5,6 m	95 p, I a III Tumorectomía Mastectomía	NA	Grado 2: 11,6% Grado 3: 1 pct Mayor en SIB
Reboucas L.M. 2019 ⁴⁰	Mama: 30/6 Gy	70,5 a (51-88) 22 m	44 p pT1-2 pN0	SG: 96,8% SLE (2 a): 97,7%	Grado 0: 97,7 %% Grado 2: 2,3% Cosmética Excelente-Buena: 79,5%

SLE: Libre de enfermedad; SIB: Boost integrado.

cosméticos excelentes o buenos vs. cosmética regular o mala fue del 82,3% frente al 17,7% respectivamente.

El estudio de la Universidad de Ghent, se evalúan 2 fraccionamientos, 530 pacientes 15 fx y 196 pacientes 5 fx, en 12 días, intervenidas mediante cirugía conservadora o mastectomía, estadio I a III. La dosis administrada a la mama o pared torácica es 28,5 Gy/ 5,7 Gy (12 días). Las áreas ganglionares se irradian a 27 Gy/5,4 Gy, exceptuando la cadena mamaria interna. Si hay indicación de sobreimpresión en lecho tumoral siguiendo la guía del hospital, se administra un SIB a dosis de 32,5 Gy/6,5 Gy y si márgenes de resección positivos 34,5 Gy/6,9 Gy. Concluyen que los pacientes tratados en 5 fracciones muestran un menor deterioro del bienestar físico de 2 a 4 semanas después radioterapia.

En los 2 últimos años, se han publicado con resultados a 10 y 5 años, 2 estudios fases III, el estudio FAST^{41,42} y el estudio FAST FORWARD^{43,44} (tabla 5).

El ensayo FAST^{41,42} aleatorizó a 915 mujeres (50 años o más, pT1-2pN0) después de la cirugía conservadora a uno de los 3 regímenes: 50 Gy/25 fx vs. 30 Gy/5 fx semanales vs. 28,5 Gy/5 fx semanales. No se permitió la sobreimpresión del lecho tumoral. El objetivo primario fue el cambio en la apariencia fotográfica a los 2 y 5 años. Los datos a 10 años

han demostrado un aumento de las tasas de efectos adversos sobre el tejido normal, de moderados/marcados con el brazo de 30 Gy, pero ninguna diferencia con el brazo de 28,5 Gy vs. 50 Gy. Las tasas de recurrencia local fueron 11 eventos (3 recurrencias locales con 50 Gy, 4 con 30 Gy, 4 con 28, 5 Gy). Las limitaciones de este estudio incluyen que no fue diseñado para evaluar el control local, en ningún paciente se administra sobreimpresión del lecho tumoral, ni irradiación de áreas ganglionares. La mayoría de los pacientes tenían más de 60 años.

En el estudio FAST- FORWARD^{43,44}, se aleatorizó a 4.096 mujeres, con rango de edad entre 25 y 90 años, las pacientes incluidas menores de 40 años suponen menos del 2%, y entre 40 y 49 años un 13%. Por estadio se incluyen pT1-3, pN0-1, después de la cirugía conservadora y un 6% de pacientes mastectomizadas. Los esquemas de tratamiento son: 40 Gy en 15 fx vs. 27 Gy en 5 fx diarias vs. 26 Gy en 5 fx diarias. Se permitió sobreimpresión del lecho tumoral, de forma secuencial 10 Gy (76-81% de pacientes) o 16 Gy (19-23% de pacientes) con electrones o fotones a 2Gy/fx y se utilizó en el 24 al 25% de los pacientes. El objetivo principal es recurrencia tumoral en mama ipsilateral, con un diseño de no inferioridad. A los 5 años, RL fue del 2,1% con el brazo de 40 Gy, 1,7% en el brazo de 27 Gy y 1,4% en el brazo de 26 Gy.

Tabla 5 Estudios fase III de esquema ultrahipofraccionado

Estudio	Pacientes (n)/ Seg.	Características	Esquemas de tratamiento	Recurrencia Local	Toxicidad
FAST 2020 ⁴²	915 P/9,9 años	50 años o más, pT1- 2pN0	50 Gy /25 fx (5 sem) vs. 30 Gy/5 fx (5 sem) vs. 28,5 Gy/5fx (5 sem)	50 Gy: 0,7% 30 Gy: 1% 28,5 Gy: 0,4%	Efectos en tejido normal moderado/ marcado (frente a 50 Gy): OR 2,12 (30 Gy), OR 1,22 (28,5 Gy)
Fast forward 2021 ⁴³	4.096 p / 5,9 años	>18 años pT1-3N0-1	40 Gy/15 fx (3sem) 27 Gy/5 fx (1 sem) 26 Gy/5 fx (1 sem)	40 Gy: 2,1% 27 Gy: -0,3% (vs. 40 Gy) 26 Gy: -0,7% (vs. 40 Gy)	Efectos en tejido normal moderado/ marcado 40 Gy 9,9%, 27 Gy 15,4% 26 Gy 11,9%

Los efectos en el tejido normal medidos como moderados o marcados fueron comparables entre el brazo de 40 Gy (9,9%) y el brazo de 26 Gy. Actualmente, se está realizando un subestudio que evalúa estos esquemas de tratamiento en los pacientes tratados con irradiación ganglionar regional.

Discusión

Con base en los estudios revisados y considerando los niveles de acuerdo del Consenso Europeo (CE) publicado en 2022⁴⁵, podemos considerar que el tratamiento estándar de radioterapia postoperatoria en cáncer de mama tras la cirugía conservadora, es al menos el esquema hipofraccionado moderado, independientemente de la edad, factores pronósticos y sobreimpresión del lecho tumoral. El nivel de acuerdo en el CE fue 100% (CE: 100%).

En las pacientes mastectomizadas, el nivel de evidencia es menor, pero hay estudios que justifican hacer tratamiento HF tras la mastectomía, en la práctica clínica habitual (CE: 95,6%). Así mismo se puede considerar el tratamiento estándar en las pacientes con reconstrucción tras la mastectomía (CE: 86,9%)

Con respecto a la irradiación de áreas ganglionares (nivel I, II, III, IV y mamaria interna), también consideramos el tratamiento hipofraccionado moderado, como el estándar de tratamiento (CE: 82,6%).

Por lo que el tratamiento hipofraccionado moderado, se debe considerar el nuevo estándar de tratamiento en cáncer de mama en todas las situaciones clínicas que se presentan en la práctica clínica habitual.

Respecto al esquema de tratamiento ultrahipofraccionado, se puede considerar el tratamiento estándar en la práctica clínica habitual para las pacientes con cirugía conservadora (CE: 86,9%).

Tras la mastectomía, el nivel de evidencia es menor, pero tenemos resultados de ensayos fase II y estudios prospectivos que es un tratamiento seguro y eficaz (CE: 78,3%). No tenemos datos de pacientes con reconstrucción tras la mastectomía.

Con respecto a la irradiación de las áreas ganglionares, tenemos menor nivel de evidencia. Los datos comunicados en ESTRO de 2022, del estudio FAST-FORWARD, concluyen que es un tratamiento seguro, así como los resultados de estudios fase II y estudios prospectivos, aportan que es un tratamiento seguro y eficaz, por lo que se puede ofrecer a pacientes que se beneficien de un tratamiento en el área ganglionar, pero que por fragilidad, comorbilidad o lejanía al centro sanitario, no puedan realizar el tratamiento de 15 sesiones, hasta que tengamos mayor evidencia y sea el estándar.

Conclusiones

El esquema de tratamiento hipofraccionado moderado, se puede considerar el estándar de tratamiento en todas las situaciones clínicas postoperatoria de cáncer de mama.

El tratamiento ultrahipofraccionado, aunque con menor nivel de evidencia, también ofrece resultados prometedores en el tratamiento postoperatorio de cáncer de mama, en las diferentes situaciones clínicas de la práctica habitual.

Limitaciones

Aunque en esta revisión se incluyen los estudios más importantes de radioterapia hipofraccionada moderada y ultrahipofraccionada en el tratamiento postoperatorio del cáncer de mama, los criterios de selección empleados por las autoras y autores podrían excluir investigaciones relevantes que se encuentren en curso o documentos publicados en otros idiomas diferentes al inglés. En este artículo tampoco se ha realizado un análisis en profundidad de los diseños metodológicos y posibles sesgos de los estudios presentados, ni de la validez interna de los mismos.

Financiación

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

Responsabilidades éticas

Los autores declaran que han seguido todas las normas éticas para la publicación de artículos de revisión.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Darby S, Mc Gale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, et al. Effect of radiotherapy after breast conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011;378:1707–16. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61629-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61629-2).
2. GN Marta, Riera R, Leite Pacheco R, Cabrera Martimbiano AL, Meattini I, Kaidar-Person O, et al. Moderately hypofractionated post-operative radiation therapy for breast cancer: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Breast*. 2022;62:84–92. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.01.018>.
3. Shah C, Keisch M, Khan A, Arthur D, Wazer D, Vicini F. Ultra-short fraction schedules as part of de-intensification strategies for early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2021;28:5005–14. <https://doi.org/10.1245/s10434-020-09526>.
4. Prionas ND, Stephens SJ, Blitzblauy RC. Early-stage breast cancer: tailored external beam fractionation approaches for treatment of the whole or partial breast. *Semin Radiat Oncol*. 2022;32:245–53. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2022.01.012>.
5. Jones BM, Green S. Modern radiation techniques in early-stage breast cancer for the breast radiologist. *Clin Imaging*. 2021;80:19–25. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2021.06.035>.
6. Vicini F, Broughman J, Halima A, Mayo Z, Obi E, Al-Hilli Z, Douglas A, et al. Delivery of adjuvant radiation in 5 Days or less after lumpectomy for breast cancer: a systematic review. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*. 2022;112(5):1090–104. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.11.026>.
7. Yamada Y, Ackerman I, Franssen E, MacKenzie RG, Thomas G. Does the dose fractionation schedule influence local control of adjuvant radiotherapy for early stage breast cancer? *Int J*

- Radiat Oncol Biol Phys. 1999;44:99–104. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(98\)00507-0](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(98)00507-0).
8. Owen JR, Ashton A, Bliss JM, Homewood J, Harper C, Hanson J, et al. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2006;7(6):467–71. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70699-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70699-4).
 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):513–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0906260>.
 10. START Trialists' Group. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2008;9:331–41. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70077-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70077-9).
 11. START Trialists' Group. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet.* 2008;371:1098–107. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60348-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60348-7).
 12. Wang SL, Fang H, Song YW, Wang WH, Hu C, Liu YP, et al. Hypofractionated versus conventional fractionated postmastectomy radiotherapy for patients with high-risk breast cancer: a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(3):352–60. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30813-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30813-1).
 13. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, et al, Trialists START Group. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2013;14(11):1086–94. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70386-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70386-3).
 14. Offersen BV, Alsner J, Nielsen HM, Jakobsen EH, Nielsen MH, Krause M, et al, Danish Breast Cancer Group Radiation Therapy Committee. Hypofractionated versus standard fractionated radiotherapy in patients with early breast cancer or ductal carcinoma in situ in a randomized phase III trial: The DBCG HYPO trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(31):3615–25. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01363>.
 15. Aly MMOM, Glatting G, Jahnke L, Wenz F, Abo-Madyan Y. Comparison of breast simultaneous integrated boost (SIB) radiotherapy techniques. *Radiat Oncol.* 2015;10(1):139. <https://doi.org/10.1186/s13014-015-0452-2>.
 16. Van Parijs H, Miedema G, Vinh-Hung V, Verbanck S, Adriaenssens N, Kerkhove D, et al. Short course radiotherapy with simultaneous integrated boost for stage I-II breast cancer, early toxicities of a randomized clinical trial. *Radiat Oncol.* 2012;7:80. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-7-80>.
 17. Schmitt M, Menoux I, Chambrelant I, Hild C, Petit T, Mathelin C, et al. Adjuvant hypofractionated radiotherapy with simultaneous integrated boost after breast-conserving surgery: a systematic literature review. *Transl Oncol.* 2022;22:101456. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2022.101456>.
 18. Vicini FA, Winter K, Freedman GM, et al. NRG RTOG 1005: a phase III trial of hypofractionated whole breast irradiation with concurrent boost vs. conventional whole breast irradiation plus sequential boost following lumpectomy for high risk early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2022;114:S1. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2022.07.2320>.
 19. Koukourakis MI, Panteliadou M, Abatzoglou LM, Sismanidou K, Sivridis E, Giatromanolaki A. Postmastectomy hypofractionated and accelerated radiation therapy with (and without) subcutaneous amifostine cytoprotection. *Int J Radiation Oncol Biol Phys.* 2013;85(1):7–13. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.08.017>.
 20. Wang SL, Fang H, Song YW, Wang WH, Hu C, Liu YP, et al. Hypofractionated versus conventional fractionated postmastectomy radiotherapy for patients with high-risk breast cancer: a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(3):352–60. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30813-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30813-1).
 21. Liu L, Yang Y, Guo Q, Ren B, Peng Q, Zou L, et al. Comparing hypofractionated to conventional fractionated radiotherapy in postmastectomy breast cancer: a meta-analysis and systematic review. *Radiat Oncol.* 2020;15(1):17. <https://doi.org/10.1186/s13014-020-1463-1>.
 22. Bellefqih S, Elmajjaoui S, Aarab J, et al. Hypofractionated regional nodal irradiation for women with node-positive breast Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;97(3):563–70. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.11.010>.
 23. Kim DY, Park E, Heo CY, Jin US, Kim EK, Han W, et al. Influence of hypofractionated versus conventional fractionated postmastectomy radiation therapy in breast cancer patients with reconstruction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2022;112(2):445–56. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.09.031>.
 24. Rostom AY, Pradhan DG, White WF. Once Weekly Irradiation in breast cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys.* 1987;13:551–5. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(87\)90070-8](https://doi.org/10.1016/0360-3016(87)90070-8).
 25. Maher M, Campana F, Mosseri V, et al. Breast cancer in elderly women: a retrospective analysis of combined treatment with tamoxifen and once-weekly irradiation. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 1995;31(4):783–9. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(94\)00564-8](https://doi.org/10.1016/0360-3016(94)00564-8).
 26. Ortholan C, Hannoun-Levi JM, Ferrero JM, Largillier R, Courdi A. Long-term results of adjuvant hypofractionated radiotherapy for breast cancer in elderly patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61:154–62. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.04.059>.
 27. Courdi A, Ortholan C, Hannoun-Lévi JH, Ferrero JM, Largillier R, Balu-Maestro Catherine, et al. Long-term results of hypofractionated radiotherapy and hormonal therapy without surgery for breast cancer in elderly patients. *Radiother Oncol.* 2006;79:156–61. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2006.04.005>.
 28. Cutuli B, De Lafontan B, Vitali E, Costa L, Aristei C, Marchal C, et al. Breast conserving treatment (BCT) for stage I–II breast cancer in elderly women: analysis of 927 cases. *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* 2009;1:79–88. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2008.09.011>.
 29. Kirova YM, Campana F, Savignoni A, Laki F, Muresan M, Dendale R, Institut Curie Breast Cancer Study Group, et al. Breast-conserving treatment in the elderly: long-term results of adjuvant hypofractionated and normo-fractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75:76–81. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.11.005>.
 30. Chargari C, Kirova YM, Laki F, Savignoni A, Dorval T, Dendale R, et al, Institut Curie Breast Cancer Study Group. The impact of the loco-regional treatment in elderly breast cancer patients: Hypo-fractionated exclusive radiotherapy, single institution long-term results. *The Breast.* 2010;19:413–6. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2010.04.004>.
 31. Rovea P, Fozza A, Franco P, De Colle C, Cannizzaro A, Di Dio A, et al. Once-weekly hypofractionated whole breast radiotherapy after breast-conserving surgery in older patients: a potential alternative treatment schedule to daily 3-week hypofractionation. *Clin Breast Cancer.* 2015;15(4):270–6. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2014.12.011>.
 32. Sanz J, Zhao M, Rodríguez N, Granado R, Palmira F, Reig A, et al. Once-weekly hypofractionated radiotherapy for breast cancer in elderly patients: efficacy and tolerance in 486 patients. *Biomed Res Int.* 2018;2018:8321871. <https://doi.org/10.1155/2018/8321871>.
 33. Zerella MA, Dicuonzo S, Frassoni S, Zaffaroni M, Gerardi MA, Bergamasch L, et al. Ultra-hypofractionated whole breast

- adjuvant radiotherapy in the real-world setting: single experience with 271 elderly/frail patients treated with 3D and IMRT technique. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2022;148:823–35. <https://doi.org/10.1007/s00432-021-03907-w>.
34. Dragun AE, Quillo A, Riley E, Roberts T, Hunter A, Rai S, et al. A phase 2 trial of once-weekly hypofractionated breast irradiation: first report of acute toxicity, feasibility, and patient satisfaction. *Int J Radiation Oncol Biol Phys.* 2013;85(3):123–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.10.021>.
 35. Dragun AE, Ajkay NJ, Riley E, Roberts T, Pan J, Rai S, et al., First results of a phase 2 trial of once-weekly hypofractionated breast irradiation (WHBI) for early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;98(3):595-602. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.01.212>
 36. Reshko LB, Pan J, Rai S, Ajkay N, Dragun AE, Roberts T, et al. Final analysis of a phase 2 trial of once weekly hypofractionated whole breast irradiation for early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2022;112(1):56–65. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.06.026>.
 37. Monten C, Lievens Y, Olteanu LA, Paelinck L, Speleers B, Deseyne P, et al. Highly accelerated irradiation in 5 fractions (HAI-5): feasibility in elderly women with early or locally advanced breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;98(4):922–30. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.01.229>.
 38. Van Hulle H, Vakaet V, Bultijnck R, Deseyne P, Schoepen M, Van Greveling A, et al. Health-related quality of life after accelerated breast irradiation in five fractions: a comparison with fifteen fractions. *Radiother Oncol.* 2020;151:47–55. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.07.007>.
 39. Vakaet V, Van Hulle H, Quataert V, Deseyne P, Schoepen M, Paelinck L, et al. Accelerated radiotherapy in patients over sixty years old after mastectomy: Acute and one-year physician-assessed toxicity and health-related quality of life. *Breast Dis.* 2022;41(1):261–6. <https://doi.org/10.3233/BD-210080>.
 40. Reboucas LM, Campos CS, D’Amico GM, Lustosa AB, Fregnani JH. Once-weekly hypofractionated radiotherapy for breast cancer: first results of a phase II clinical trial. *Breast J.* 2019;25:953–7. <https://doi.org/10.1111/tbj.13372>.
 41. The FAST Trialists group. First results of the randomised UK FAST Trial of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer (CRUKE/04/015). *Radiother Oncol.* 2011;100:93–100. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.06.026>.
 42. Brunt AM, Haviland JS, Sydenham M, et al, The FAST Trialists group. Ten-year results of FAST: a randomized controlled trial of 5-fraction whole-breast radiotherapy for early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38:3261–72. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02750>.
 43. Brunt AM, Haviland JS, Kirby AM, Somaiah N, Wheatley DA, Bliss JM, et al. Five-fraction radiotherapy for breast cancer: FAST-forward to implementation. *Clin Oncol.* 2021;33:430–9. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2021.04.016>.
 44. Murray Brunt A, Haviland JS, Wheatley A, Sydenham MA, Alhasso A, Bloomfield DJ, et al. on behalf of the FAST-Forward Trial Management Group. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395(10237):1613–26. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30932-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30932-6).
 45. Meattini I, Becherini C, Boersma L, Kaidar-Person O, Nader Marta G, Montero A, et al. European Society for Radiotherapy and Oncology Advisory Committee in Radiation Oncology Practice consensus recommendations on patient selection and dose and fractionation for external beam radiotherapy in early breast cancer. *Lancet Oncol.* 2022;23:e21–31. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00539-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00539-8).