

Radioterapia hipofraccionada semanal en pacientes de edad avanzada con cáncer de mama

J. Sanz, M. Algara, P. Foro, A. Reig, J. Lozano, I. Membrive, N. Rodríguez

Institut d'Oncologia Radioteràpica. Hospital de la Esperanza. IMAS. Barcelona

RESUMEN

Objetivo: En pacientes de edad avanzada no es factible plantear un tratamiento convencional en ocasiones por razón de la edad, patología concomitante o problemas socio-familiares. El objetivo del presente estudio es analizar los resultados del tratamiento hipofraccionado semanal en estas pacientes.

Material y métodos: Se incluyeron pacientes mayores de 70 años, con patología asociada o bajo grado funcional. De 1992 hasta 2005 tratamos 262 pacientes con una edad media de $82,5 \pm 7,2$ años. El 66,4% de las pacientes fueron sometidas a cirugía conservadora, 25,2% a mastectomía y 8,4% se practicó sólo biopsia. La dosis media fue de 37,5 Gy a un fraccionamiento de 6,25 Gy /día, 1 vez por semana, de forma que las pacientes recibieron en total 6 sesiones, un número inferior a los tratamientos estándar.

Resultados: Tras un seguimiento medio de 42 meses la supervivencia global según el método de Kaplan-Meier fue de $90,4 \pm 5,2\%$ para las pacientes con tratamiento conservador, $85 \pm 10,6\%$ para las mastectomizadas y $60,8 \pm 23,4\%$ para las pacientes no intervenidas. La supervivencia específica para los mismos grupos es de $97 \pm 3\%$, $91,4 \pm 8,5\%$ y $81,8 \pm 18\%$ respectivamente, lo que se explica por el hecho de que las pacientes mueren por causa diferente a su neoplasia. Un 66,4% de las pacientes presentaron dermatitis grado I-II y sólo un 19% fibrosis crónica.

Conclusiones: El tratamiento en el cáncer de mama en pacientes de edad avanzada con esquemas de radioterapia hipofraccionada, resulta una opción válida y cómoda con resultados similares en supervivencia, control local y toxicidad. Los efectos secundarios agudos y tardíos son aceptables.

Palabras clave: Cáncer de mama. Radioterapia. Hipofraccionamiento. Edad avanzada.

ABSTRACT

Objective: In patients with advanced age conventional treatment is frequently not feasible depending of age, concomitant disease or social or family problems. The objective of present study is to analyse the results of weekly hypofractionated treatment in these patients.

Patients and methods: Patients older than 70 years with associated diseases or low performance status were included. From 1992 to 2005 an amount of 262 patients were treated, with a mean age of 82.5 ± 7.2 years. The 66.4% of patients underwent conservative surgery, 25.2% a mastectomy was performed and the remaining 8.4% only a diagnostic biopsy was undertaken. The mean dose was 37.5 Gy with a weekly 6.25 Gy fractionation. So, patients received only 6 sessions overall, clearly lower than standard treatments.

Results: After a follow up period of 42 months the overall survival by Kaplan-Meier method was $90.4 \pm 5.2\%$ in patients with conservative surgery, $85 \pm 10.6\%$ in mastectomized patients, and $60.8 \pm 23.4\%$ in not operated patients. Specific survival for the same groups is $97 \pm 3\%$, $91.4 \pm 8.5\%$ and $81.8 \pm 18\%$ respectively, according to the fact that patients die of another disease but not by their tumour. In 66.4% of patients a mild dermatitis degree I or II was present and only in 19% of cases a chronic fibrosis occurred.

Conclusions: Treatment of advanced age breast cancer patients with weekly hypofractionated irradiation is a valid and comfortable option with similar results in terms of survival, local control and toxicity. Acute and chronic secondary effects are acceptable.

Key words: Breast cancer. Radiotherapy. Hypofractionation. Elderly.

INTRODUCCIÓN

Uno de los factores de riesgo más importante para el desarrollo del cáncer de mama es la edad (1); cerca del 40-50% de las pacientes se diagnostican a una edad de

Recibido: 13-02-08.

Aceptado: 06-06-08.

Correspondencia: Javier Sanz Latiesas. Institut d'Oncologia Radioteràpica. Hospital de la Esperanza. IMAS. C/ San José de la Montaña, 12. 08024 Barcelona. e-mail: jsanz@imas.imim.es

70 o más años. En pacientes de edad avanzada no siempre es factible indicar un tratamiento convencional acorde con la práctica establecida (2,3) y en estas edades se presentan problemas añadidos como pueden ser patologías concomitantes, disminución del grado funcional o de la autonomía de la paciente, deterioro cognitivo, problemas socio-familiares o incluso de desplazamiento al hospital (3,4). Esto conlleva que, con frecuencia, las pacientes de mayor edad sean excluidas de los protocolos asistenciales o de los ensayos clínicos (5-7). Así, puede darse la situación de obviar el tratamiento complementario después de la cirugía conservadora, o por el contrario que se abuse innecesariamente de la mastectomía radical en estadios iniciales, lo que tiene como consecuencia un infra- o hipertratamiento en gran parte de los casos. Asimismo pueden encontrarse diferencias en el abordaje axilar (7,8) con implicaciones terapéuticas respecto al tratamiento posterior. Existe la idea equivocada de que en las pacientes más añosas los tumores son de crecimiento más lento (9) así como que la toxicidad es más elevada. Más aún: con frecuencia se obvian las preferencias de la paciente, la conveniencia según su situación familiar o social, o simplemente se valora inadecuadamente la calidad de vida. La consecuencia de todo ello es la práctica de tratamientos diferentes respecto a las pacientes más jóvenes (10-12).

El tratamiento convencional con radiaciones supone normalmente unas 5 a 6 semanas de tratamiento diario que las pacientes más añosas no siempre son capaces de tolerar. Ello nos obliga a diseñar esquemas de irradiación más cómodos que nos permitan tratar correctamente a estas pacientes. Para conseguir un tratamiento en menos fracciones (hipofraccionamiento) se requiere entonces una dosis por fracción mayor, alcanzando una dosis total menor pero equivalente al tratamiento convencional en cuanto a control local y toxicidad (2,13,14).

El propósito del presente estudio observacional es analizar los resultados en nuestro centro del tratamiento de irradiación hipofraccionada con un esquema de dosis semanal en pacientes de edad avanzada afectas de cáncer de mama, en términos de supervivencia, control local, tolerancia y toxicidad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Entre 1992 y 2005 se han incluido un total de 262 pacientes de edad avanzada diagnosticadas de cáncer de mama no metastático. Los criterios de inclusión en el estudio fueron edad superior a 70 años y/o alguno de los siguientes factores que limiten autonomía personal o la capacidad de recibir tratamiento diario: comorbilidad por patología asociada, deterioro cognitivo según la escala de deterioro global GDS de 4 o superior, problemática socio-familiar o distancia alejada al centro de tratamiento (fuera del municipio, a más de 25 km de distancia, en un 22% de los casos). La edad media fue de $82,5 \pm 7,2$ años (rango: 44-99).

El tratamiento inicial de las pacientes incluyó la cirugía en 81,6% de los casos, siendo el resto sometidas únicamente a biopsia diagnóstica. Los criterios para la elección de la cirugía inicial fueron los mismos que se aplican para las pacientes más jóvenes de forma que las pacientes con estadios I-II fueron sometidas a tratamiento conservador y linfadenectomía y las pacientes con estadio III a tratamiento radical con mastectomía y linfadenectomía. Así, un 66,4% de las pacientes fue tratada con cirugía conservadora y un 25,2% con mastectomía; y el 8,4% de los casos restantes la cirugía no pudo ser practicada por patología médica asociada que contraindicaba la intervención o bien ocasionalmente por la negativa de la paciente a ser intervenida. En dichos casos se practicó sólo biopsia diagnóstica. Las características patológicas de las pacientes se reflejan en la tabla I.

Tabla I. Características de las pacientes

| | <i>n</i> | % |
|-----------------------------|----------|------|
| <i>T</i> | | |
| IS | 4 | 1,5 |
| 1 | 115 | 44 |
| 2 | 88 | 33,6 |
| 3 | 9 | 3,4 |
| 4 | 31 | 11,8 |
| <i>n</i> | | |
| 0 | 191 | 72,9 |
| 1 | 63 | 24 |
| 2 | 8 | 3,1 |
| <i>Estadio</i> | | |
| I | 128 | 48,9 |
| II | 71 | 27,3 |
| III | 40 | 17,9 |
| IV | 2 | 0,8 |
| Recidiva | 8 | 3,1 |
| <i>Histología</i> | | |
| Adenocarcinoma | 258 | 98,4 |
| Otra | 4 | 1,5 |
| <i>Grado</i> | | |
| 1 | 49 | 18,7 |
| 2 | 136 | 51,9 |
| 3 | 67 | 25,6 |
| <i>Tratamiento hormonal</i> | | |
| Sí | 166 | 63 |
| No | 96 | 37 |

Previa firma de consentimiento informado, las pacientes fueron sometidas a simulación convencional entre los años 1992 y 1996, y simulación virtual desde 1997 a 2005, basada en imágenes tomográficas obtenidas en el tomógrafo propio del servicio, y dosimetría tridimensional mediante los sistemas de planificación por ordenador. El diseño del tratamiento incluyó la misma disposición de haces y campos que se realizan habitualmente en los tratamientos convencionales.

Previo al tratamiento se realizó verificación de los campos mediante imágenes radiográficas. A partir de 1998 los tratamientos se realizaron preferiblemente con aceleradores lineales con lo que el control de calidad se realizó mediante los sistemas de imagen de verificación portal acoplados a los mismos. Las pacientes recibieron tratamiento una vez por semana a un fraccionamiento de 6,25 Gy/s y la dosis total fue de 37,5 Gy, que tiene un equivalente biológico (EB), para un índice α/β situado entre 4 y 10, a unos 48-50 Gy a fraccionamiento normal. En las pacientes sometidas a tratamiento conservador en las cuales se objetivó afectación de los márgenes de resección, o bien en las pacientes no intervenidas en las que se practicó sólo biopsia diagnóstica, se realizó sobredosificación del lecho tumoral añadiendo dos sesiones más de 6,25 Gy (EB de 64-66 Gy) a este nivel.

Todas las pacientes fueron controladas de forma semanal recogiendo la tolerancia al tratamiento y realizando un control exhaustivo de la toxicidad local según la escala de la RTOG (15) para efectos agudos y crónicos (Tabla II), indicando el tratamiento de soporte cuando este fue necesario. Tras la finalización del tratamiento las pacientes fueron seguidas de forma periódica. El seguimiento mínimo de las pacientes incluidas fue de 3 años.

Tabla II. Escala de toxicidad crónica en piel y tejido subcutáneo de la RTOG/EORTC (15)

| Grado | Piel | Tejido subcutáneo |
|-------|---|--|
| 0 | Ninguna | Ninguna |
| 1 | Atrofia leve, cambio en la pigmentación. Ligera caída del vello | Ligera induración (fibrosis) y pérdida de grasa subcutánea |
| 2 | Atrofia parcheada, telangectasia moderada; caída completa vello | Fibrosis moderada pero asintomática; ligera contractura del campo < 10% de su longitud |
| 3 | Atrofia marcada; telangectasia severa | Induración severa y pérdida de tejido subcutáneo; contractura del campo > 10% de su longitud |
| 4 | Ulceración | Necrosis |

RESULTADOS

Las pacientes fueron tratadas en un 37% de los casos mediante fotones 1,25 MV de una unidad de Cobalto-60 (68 pacientes; 26%) y el resto con fotones 6 MV de un acelerador lineal (196 pacientes; 74%). Los volúmenes de tratamiento incluyeron en el 89% de los pacientes la mama en caso de cirugía conservadora o no cirugía, o bien la pared torácica en las pacientes mastectomizadas. En un 10,8% de los casos se irradió la fosa supraclavicular en función de la afectación ganglionar y en un solo caso se irradió el ápex axilar. En el 98,9% de los casos el fraccionamiento utilizado fue de 6,25 Gy (6-6,5 Gy) y la dosis total administrada de 37,5 Gy. Todas las pacientes recibieron el tratamiento según el esquema previsto, no registrándose interrupción alguna del tratamiento ni suspensión del mismo derivada por intolerancia o toxicidad al mismo.

Tras un seguimiento medio de 42 meses la supervivencia global según el método de Kaplan-Meier fue de $90,4 \pm 5,2\%$ para las pacientes con tratamiento conservador, $85 \pm 10,6\%$ para las mastectomizadas y $60,8 \pm 23,4\%$ para las pacientes no intervenidas. La supervivencia específica para los mismos grupos es de $97 \pm 3\%$, $91,4 \pm 8,5\%$ y $81,8 \pm 18\%$ respectivamente (Fig. 1). El control local fue excelente alcanzando un 98,6%, y sólo 3 pacientes presentaron recidiva local. La mortalidad fue más frecuentemente ocasionada por enfermedades concomitantes que no por la neoplasia.

En cuanto a la toxicidad aguda un 66,4% de las pacientes presentaron dermatitis moderada grado I-II de fácil resolución con tratamiento tópico (Fig. 2), y sólo un 19%

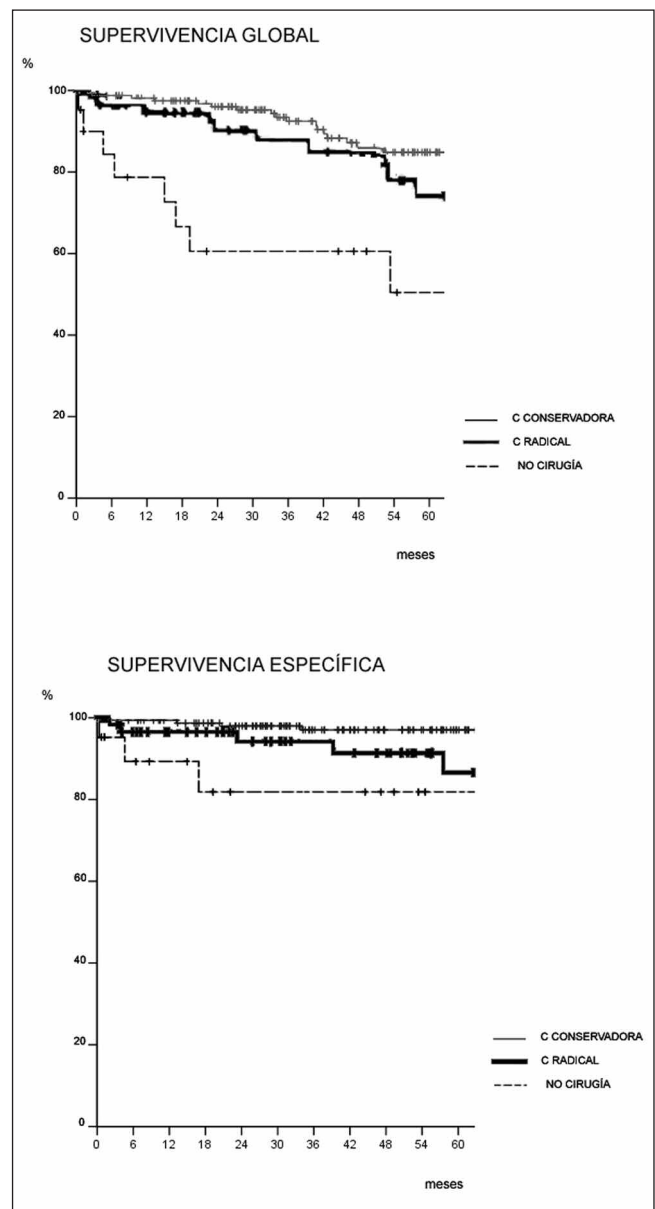


Fig. 1. Supervivencia global y específica de las pacientes sometidas a radioterapia hipofraccionada semanal por grupos de tratamiento.

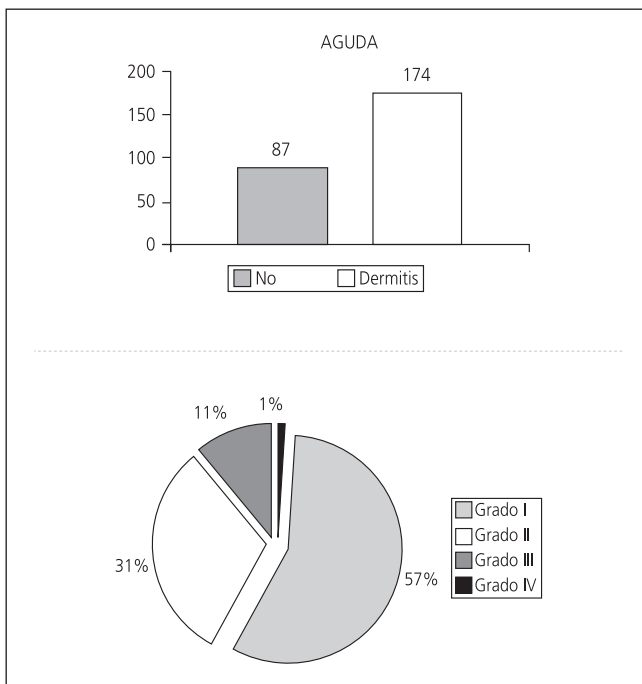


Fig. 2. Toxicidad aguda.

presentaron fibrosis crónica, en la mayoría de los casos asintomática (Fig. 3). En el primer caso tratado se incluyó un campo posterior axilar que presentó fibrosis cutánea (Fig. 4) acompañado de edema de la extremidad, por lo que en lo sucesivo esta técnica no se volvió a realizar. En ningún caso se observaron secuelas pulmonares en forma de neumonitis rídica o fractura costal.

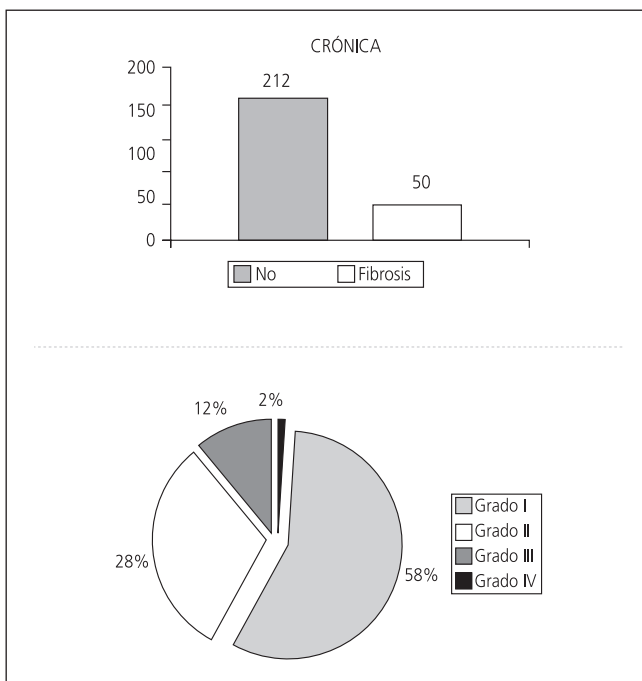


Fig. 3. Toxicidad crónica.

DISCUSIÓN

La edad es un factor que puede condicionar la indicación de radioterapia tras el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama (12). Aunque no se ha demostrado que el cáncer de mama en edad avanzada tenga un curso indolente sino que presentan unas tasas de recaída no despreciables, en muchas ocasiones no se ofrece el tratamiento óptimo a estas pacientes a pesar de las recomendaciones establecidas y la evidencia científica (9). La situación más habitual es el infratratamiento tras la cirugía conservadora al obviarse la radioterapia por miedo a la toxicidad o a la supuesta toxicidad, pero también el hipertratamiento al practicarse más mastectomías de las indicadas en estadios precoces. La solución correcta a dicha situación la constituye proporcionar tratamientos adaptados a la realidad fisiológica y social de las pacientes mediante la adopción de tratamientos basados en dosis mayores por fracción que suponen un menor número de sesiones a recibir por las pacientes, es decir esquemas de hipofraccionamiento (2).

La irradiación hipofraccionada tiene su base en la administración de dosis equivalentes de forma que permite obtener una respuesta tumoral similar con una toxicidad aguda que, siendo dependiente de la dosis total administrada, se muestra también parecida. Por el contrario, dada la sensibilidad de los tejidos al fraccionamiento, dosis más altas por fracción pueden derivarse en un aumento de la toxicidad crónica en forma de fibrosis tisular en diferente grado. Ello conlleva ponderar la mayor comodidad del tratamiento en menos sesiones con el riesgo de presentar toxicidad crónica.

Existe abundante experiencia en el tratamiento hipofraccionado en pacientes con cáncer de mama. Las diferentes series publicadas (Tabla IIIa) han utilizado diferentes fraccionamientos que van desde los 2,5 Gy en 16 fracciones hasta 3,3 en 13 fracciones. Shelley y cols. (16) han demostrado en un estudio fase II con 294 pacientes que el tratamiento en 16 fracciones de 2,5 Gy en 22 días se obtiene una supervivencia libre de recidiva de 96,5% sin diferencias en cuanto a toxicidad local aguda o crónica. Un fraccionamiento similar empleado en las pacientes mayores ha demostrado resultados similares en cuanto a control local y tolerancia (17). Más recientemente se han publicado un ensayo fase III que comparan el fraccionamiento normal de 2 Gy con el hipofraccionamiento de 2,5 Gy y han confirmado dichos resultados incluida la satisfacción de las pacientes a nivel estético (13). En otro ensayo randomizado, de Yarnold y cols. (18), aparte de comparar dos esquemas de hipofraccionamiento de 3 y 3,3 Gy respecto al fraccionamiento normal, han pretendido establecer en función de sus resultados la dosis por fracción equivalente desde el punto de vista radiobiológico que permita obtener los mismos resultados en cuanto a toxicidad crónica; así, estos autores establecen que la dosis equivalente recomendada debería ser 41,6 Gy en 13 fracciones de 3,2 Gy. El hipofraccionamiento supone también un mejor aprovechamiento de los recursos y la



Fig. 4. Fibrosis crónica en una paciente que recibió irradiación de áreas ganglionares con un complemento axilar posterior.

Tabla III. Esquemas de hipofraccionamiento e hipofraccionamiento semanal en cáncer de mama

| Autor | n | Esquema RDT | Comentario |
|---------------------------------------|-------|---|--|
| <i>a) Hipofraccionamiento</i> | | | |
| Shelley W, 2000 (16) | 294 | 40 Gy a 2,5 Gy/s, 22 días | |
| Deutsch M, 2002 (17) | 47 | Diferentes esquemas desde 50 Gy a 2 Gy hasta 36 Gy a 3 Gy | 80- 89 años |
| Whelan T, 2002 (13) | 1.234 | Esquema estándar 50 Gy a 2 Gy/s, 35 días, versus Hipofraccionamiento 42,5 Gy a 2,65 Gy/s, 22 días | |
| Yarnold J, 2005 (18) | 1.410 | 50 Gy a 2 Gy/s, 39 Gy a 3 Gy/s o 42,9 Gy a 3,3 Gy/s | |
| <i>b) Hipofraccionamiento semanal</i> | | | |
| Rostom, 1987 (14) | 84 | 6,5 Gy x 6 sesiones | 53 p biopsia, 13 p tumorectomía, 18 p mastectomía |
| Bates TD, 1988 (21) | 411 | DT 36 Gy 3 Gy x 12 s. (3 sesiones/semana = 28 días) versus 6 Gy x 6 s. (2 sesiones/semana = 18 días) | |
| Baillet F, 1990 (20) | 230 | 45 Gy (1,8 Gy; 25 sesiones en 33 días) versus 23 Gy (5,75 Gy; 4 sesiones en 17 días) | |
| Maher, 1995 (23) | 70 | 6,5 Gy x 5 s. + boost 6,5 Gy x 2 s. | Biopsia o punción citológica sólo |
| Ortholan, 2005 (22) | 150 | 6,5 Gy x 5 s.; supra 5,5 Gy x 5 s.; boost 6,5 Gy x 1 ó 2 s. | 108 p tumorectomía, 43 p mastectomía |
| Courdi 2006 (24) | 115 | 6,5 x 5 sesiones | Edad media 83 a, sólo biopsia |
| Sanz | 262 | 6,25 Gy x 6 s. (+ 6,25 Gy x 2 s. si margen positivo en cirugía conservadora) | 22 p biopsia, 174 p tumorectomía, 66 p mastectomía |

disminución de la espera para recibir irradiación por el hecho de que cada paciente ocupa menos tiempo la unidad de tratamiento.

Aún así se han ensayado esquemas todavía más cortos a fin de maximizar el confort de las pacientes de edad avanzada (19). Las primeras experiencias en tratamiento con disminución marcada del número de sesiones fueron publicadas por Rostom en 1987 (14) en un ensayo fase II donde se emplearon por vez primera fracciones más elevadas de 6,5 Gy, pero administradas de forma semanal demostrando la factibilidad de dicho esquema (Tabla IIIb). Estudios similares han demostrado unas tasas de control local comparables con una toxicidad crónica ligeramente superior pero aceptable en la mayoría de las series (20,21). Más recientemente Ortholan y cols. (22) ha publicado una serie de 150 pacientes que incluyen tanto pacientes sometidas a tratamiento conservador como mastectomía aplicando el mismo fraccionamiento semanal; tras un seguimiento medio de 65 meses dicho esquema de tratamiento se ha mostrado eficaz con un excelente control local a largo plazo y una toxicidad aceptable. Hasta la fecha no existen ensayos prospectivos que comparen el hipofraccionamiento semanal respecto al fraccionamiento normal. En aquellas pacientes no sometidas a cirugía o bien con márgenes positivos se ha propuesto sobreimpresión del tumor con 2 sesiones suplementarias al mismo fraccionamiento semanal (17,23,24).

En nuestra serie hemos incluido a 262 pacientes de las cuales 174 fueron sometidas a tratamiento conservador (66,4%), 66 mastectomías (25,2%) y en 22 casos sólo biopsia (8,4%). La irradiación siguió el esquema semanal de 6,25 Gy/s en 6 a 8 sesiones. La tolerancia al tratamiento se valoró como muy satisfactoria si bien como era esperable la toxicidad a largo plazo fue mayor. Sin embargo dicha toxicidad se ha mostrado aceptable en términos de que raramente afecta la calidad de vida de las pacientes al mostrarse asintomáticas la mayoría de los casos. Los resultados en supervivencia global y control local se muestran similares al tratamiento convencional y coinciden con las series ya publicadas. Destaca que la supervivencia de estas pacientes está más condicionada por la mortalidad debida a otras patologías acompañantes que por evolución del cáncer de mama, lo que se traduce en una supervivencia específica de 96,5% a 5 años. Aunque en nuestra serie hemos empleado dosis totales sobre fosa supraclavicular superiores a las descritas en las series publicadas, no hemos observado secuelas remarcables a este nivel (25). Sin embargo, sí que en las pacientes candidatas a irradiación complementaria axilar observamos toxicidad importante y por ello decidimos obviarla.

En la actualidad se están ensayando diferentes esquemas de irradiación parcial de la mama en aquellas pacientes con tumores en estadio inicial que presentan factores de buen pronóstico para control local (26,27) en base al hecho demostrado de que el riesgo de recidiva se presenta casi exclusivamente en el cuadrante afecto por tumor. Dichas técnicas incluyen la braquiterapia de alta tasa de

dosis, inmediata o diferida en las que se aplican dosis elevadas por fracción de entre 3 y 6 Gy en relativamente pocos días de tratamiento, por lo general unas 5 a 10 sesiones hasta llegar a una dosis total de entre 30 y 42 Gy según los esquemas (28,29). La braquiterapia tiene la desventaja de ser una técnica invasiva no exenta de cierta complejidad técnica, más incómoda para la paciente y no disponible en todos los centros de radioterapia. Por el contrario empieza a existir experiencia consolidada en esquemas de hipofraccionamiento e irradiación parcial de la mama mediante irradiación externa con aceleradores lineales, con similares resultados en cuanto a toxicidad y control local (30), por lo que constituye una alternativa atractiva en un futuro próximo.

CONCLUSIONES

El tratamiento en el cáncer de mama en pacientes de edad avanzada con esquemas de radioterapia hipofraccionada, resulta una opción válida, segura y efectiva con resultados similares en cuanto a supervivencia, control local y toxicidad. Los efectos secundarios agudos y tardíos son aceptables y de fácil control. Pero sobre todo el tratamiento hipofraccionado semanal es más cómodo y parece más adecuado para pacientes de edad avanzada. Asimismo puede contribuir a una mejora en la utilización de los recursos en los servicios de radioterapia en los que progresivamente se van implementando técnicas de irradiación radical cada vez más complejas.

BIBLIOGRAFÍA

- Algara M, Sanz X, Foro P, Lacruz M, Reig A, Quera J, et al. Risk factors of local relapse in breast cancer: the importance of age. *Clin Transl Oncol* 2007; 9: 110-6.
- Donato V, Valeriani M, Zurlo A. Short course radiation therapy for elderly cancer patients. Evidences from the literature review. *Critical Reviews in Oncol/Hematology* 2003; 45: 305-11.
- Algara M, Sanz X, Foro P, Reig A, Lozano J, Membrive I, et al. Variación de las indicaciones de irradiación externa en el cáncer de mama. Análisis de 4.545 casos (1990-2005). *Rev Senología Patol Mam* 2007; 20 (3): 120-4.
- Punglia RS, Weeks JC, Neville BA, Earle CC. Effect of distance to radiation treatment facility on use of radiation therapy after mastectomy in elderly women. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66 (1): 56-63.
- Singh R, Hellman S, Heimann R. The natural history of breast carcinoma in the elderly. Implications for screening and treatment. *Cancer* 2004; 100: 1807-12.
- Holmes CE, Muss HB. Diagnosis and treatment of breast cancer in elderly. *CA Cancer J Clin* 2003; 53: 227-9.
- Truong PT, Bernstein V, Wai E, Chua B, Speers C, Olivetto IA. Age-related variations in the use of axillary dissection: a survival analysis of 8038 women with T1- T2 breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54 (3): 794-803.
- Mendenhall NP. Age-related variations in the use of axillary dissection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54 (3): 637-9.
- Diab SG, Elledge RM, Clark GM. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 550-6.
- Smith BD, Gross CP, Smith GL, Galusha DH, Bekelman JE, Haffty BG. Effectiveness of radiation therapy for older women with early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98 (10): 681-90.
- Solin LJ, Schultz DJ, Fowble BL. Ten-year results of the treatment of early-stage breast carcinoma in elderly women using breast-conserving surgery and definitive breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33 (1): 45-51.
- Merchant TE, McCormick B, Yahalom J, Borgen P. The influence of older age on breast cancer treatment decisions and outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34 (3): 565-70.
- Whelan T, MacKenzie R, Julian J, Levine M, Shelley W, Grimard L, et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94 (15): 1143-50.
- Rostom AY, Pradhan DG, White WF. Once weekly irradiation in breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 551-5.
- Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 1341-6.
- Shelley W, Brundage M, Hayter C, Paszat L, Zhou S, Mackillop W. A shorter fractionation schedule for postlumpectomy breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47 (5): 1219-28.
- Deutsch M. Radiotherapy after lumpectomy for breast cancer in very old women. *Am J Clin Oncol* 2002; 25 (1): 48-9.
- Yarnold J, Ashton A, Bliss J, Homewood J, Harper C, Hanson J, et al. Fractionation sensitivity and dose response of late adverse effects in the breast after radiotherapy for early breast cancer: long term results of a randomized trial. *Rad Oncol* 2005; 75: 9-17.
- Algara M, Foro P, Reig A, Lacruz M, Auñón C, Valls A. Edad avanzada y neoplasia de mama. Utilidad del hipofraccionamiento. Resultados preliminares. *Oncología* 1999; 22 (4): 35-40.
- Baillet F, Housset M, Maylin C, Boisserie G, Bettahar R, Delanian R, et al. The use of a specific hypofractionated radiation therapy regimen versus classical fractionation in the treatment of breast cancer: a randomized study of 230 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19 (5): 1131-3.
- Bates TD. The 10-year results of a prospective trial of post-operative radiotherapy delivered in 3 fractions per week versus 2 fractions per week in breast carcinoma. *Br J Radiol* 1988; 61 (727): 625-30.
- Ortholan C, Hannoun-Lévi 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 (1): 154-62.
- Maher M, Campana F, Mosseri V, Dreyfuss H, Vilcoq JR, Gautier C, et al. Breast cancer in elderly women: A retrospective analysis of combined treatment with tamoxifen and once-weekly irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31 (4): 783-9.
- Courdi A, Ortholan C, Hannoun-Lévi JM, Ferrero JM, Largillier R, Balu-Maestro C, et al. Long term results of hypofractionated radiotherapy and hormonal therapy without surgery for breast cancer in elderly patients. *Rad Oncol* 2006; 79: 156-61.
- Rodríguez N, Algara M, Sanz X, Foro P. In regard to Dr. Ortholan et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62 (2): 616.
- Pólgar C, Fodor J, Major T, Németh G, Lövey K, Orosz Z, et al. Breast-conserving treatment with partial or whole breast irradiation for low-risk invasive breast carcinoma: 5-year results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69 (3): 694-702.
- De las Heras M. Irradiación parcial de la mama. ¿Estamos preparados para cambiar nuestra práctica clínica? *Rev Senología Patol Mam* 2006; 19 (3): 78-81.
- Pólgar C, Fodor J, Major T, Takacs-Nagy Z, Kasler M, Hammer J, et al. Radiotherapy confined to the tumor bed following breast conserving surgery. *Strahlenther Onkol* 2002; 11: 597-606.
- Guinot L, Arribas L, Guedea F, Polo A, Gutiérrez C, Pera J. Irradiación parcial de la mama con braquiterapia: un nuevo enfoque terapéutico. *Rev Senología Patol Mam* 2006; 19 (3): 82-7.
- Vicini F, Winter K, Straube W, Wong J, Pass H, Rabinovitch R, et al. A phase I/II trial to evaluate three-dimensional conformal radiation therapy confined to the region of the lumpectomy cavity for stage I/II breast carcinoma: Initial report of feasibility and reproducibility of Radiation Oncology Group (RTOG) Study 0319. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 65 (5): 1531-7.