

José Ramón Oliver Guillén

Radioterapia intraoperatoria en
cáncer de mama en estadio
precoz frente a Radioterapia
externa: Análisis observacional de
resultados clínicos, tumorales,
quirúrgicos, oncológicos y
complicaciones.

Director/es

Casamayor Franco, María del Carmen

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA EN CÁNCER
DE MAMA EN ESTADIO PRECOZ FRENTE A
RADIOTERAPIA EXTERNA: ANÁLISIS
OBSERVACIONAL DE RESULTADOS CLÍNICOS,
TUMORALES, QUIRÚRGICOS, ONCOLÓGICOS Y
COMPLICACIONES.

Autor

José Ramón Oliver Guillén

Director/es

Casamayor Franco, María del Carmen

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Escuela de Doctorado

Programa de Doctorado en Medicina

2020

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Facultad de Medicina



Departamento: Cirugía, Ginecología y Obstetricia

2020

TESIS DOCTORAL

“Radioterapia intraoperatoria en cáncer de mama en estadio precoz frente a Radioterapia externa:
Análisis observacional de resultados clínicos, tumorales, quirúrgicos, oncológicos y complicaciones”

Doctorando:

JOSÉ RAMÓN OLIVER GUILLÉN

Directora:

MARÍA DEL CARMEN CASAMAYOR FRANCO

La Dra. María del Carmen Casamayor Franco, Facultativo Especialista de Área del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza y Profesor Asociado del Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza

CERTIFICA:

Que el presente trabajo, titulado: **“Radioterapia intraoperatoria en cáncer de mama en estadio precoz frente a Radioterapia externa: Análisis observacional de resultados clínicos, tumorales, quirúrgicos, oncológicos y complicaciones”** de D. José Ramón Oliver Guillén, se ha realizado bajo mi dirección en el Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza, planteando unos objetivos adecuados e innovadores, desarrollando una metodología científica correcta y que concluye con resultados de indudable interés. Por todo ello, considero que se encuentra en condición óptima para su presentación y defensa pública ante un Tribunal para optar al Grado de Doctor, cumpliendo todos los requisitos y criterios de calidad científica.

Y para que así conste y obre los efectos oportunos, firmo la presente en Zaragoza, a 31 de Mayo de 2020.

Agradecimientos

A mi Directora de Tesis, Dra. Menchu Casamayor, por su fuerza, tesón y capacidad de hacer frente a todas las situaciones y dificultades.

Al Proceso Asistencial de Mama del Hospital Universitario Miguel Servet, en especial al Dr. Ernesto Hernando, Dra. Reyes Ibáñez, Dra. Guadalupe Molina, Dra. Cecilia Escuin, Dra. Carmen Mur, Dra. Celia del Agua, Dra. Isabel Vicente, Dr. Antonio Antón y Dr. José Antonio Font, por su accesibilidad y disposición, aportando siempre ayudas, facilidades y soluciones.

A las pacientes tratadas, por su valentía y su confianza ciega en el equipo.

A mis padres y a mi hermano, por ofrecer su tiempo y escucha, respondiendo siempre con ánimos.

A Beatriz, por comprender y aceptar todas las horas invertidas en este trabajo, y devolverlas en forma de cariño.

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN	1
1.1.	CÁNCER DE MAMA	2
1.1.1.	EPIDEMIOLOGÍA Y DEMOGRAFÍA	2
1.1.2.	FACTORES PRONÓSTICOS	6
1.2.	TRATAMIENTOS QUIRÚRGICOS SOBRE LA MAMA Y AXILA	12
1.2.1.	LA MASTECTOMÍA	12
1.2.2.	LA CIRUGÍA CONSERVADORA	12
1.2.3.	LA EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO: MENOS ES MÁS	13
1.2.4.	ONCOPLASTIA	14
1.2.5.	MANEJO QUIRÚRGICO DE LA AXILA	15
1.3.	RADIOTERAPIA	17
1.3.1.	RADIOTERAPIA ESTÁNDAR EN CÁNCER DE MAMA.	17
1.3.2.	IRRADIACIÓN PARCIAL ACCELERADA	18
1.3.3.	CRITERIOS DE SELECCIÓN PARA APBI	19
1.3.4.	RESULTADOS DE TÉCNICAS APBI	21
1.3.5.	RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA	21
1.4.	TRATAMIENTOS SISTÉMICOS EN CÁNCER DE MAMA ESTADIO PRECOZ	54
1.5.	JUSTIFICACIÓN DE LA PRESENTE TESIS DOCTORAL	55
2.	OBJETIVOS	57
3.	MATERIAL Y MÉTODOS	60
3.1.	MATERIAL	61
3.2.	CRITERIOS DE SELECCIÓN	61
3.3.	EL DISPOSITIVO AXXENT XOFT®	62
3.3.1.	CONTROL DE CALIDAD	63
3.3.2.	DOSIMETRÍA	64
3.3.3.	PROTECCIÓN DEL PERSONAL Y SEGURIDAD	64
3.4.	ESQUEMA DEL PROCESO ASISTENCIAL DE MAMA	66
3.4.1.	ANTES DE LA RIO	66
3.4.2.	EL TRATAMIENTO CON RIO	66
3.5.	CRITERIOS DE ADYUVANCIA	72
3.6.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	73
3.7.	VARIABLES RECOGIDAS	74
3.8.	ASPECTOS ÉTICOS	76
3.9.	CONFLICTOS DE INTERESES Y PRESUPUESTO	76
4.	RESULTADOS	78
4.1.	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y TUMORALES	79
4.2.	CARACTERÍSTICAS QUIRÚRGICAS, REINTERVENCIONES Y COMPLICACIONES GRAVES	81
4.3.	RESULTADOS TERAPIAS ADYUVANTES. RESULTADOS ONCOLÓGICOS Y MORTALIDAD	82

4.4.	ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA	83
4.5.	ANÁLISIS DE RADIODERMITIS (GRADOS RTOG/EORTC)	84
4.6.	ESTUDIO DESCRIPTIVO DE COMPLICACIONES COHORTE RIO	85
4.7.	ANÁLISIS POR SUBGRUPOS DE FACTORES ASOCIADOS AL USO DE RIO Y COMPLICACIONES	86

5. DISCUSIÓN **90**

5.1.	REFLEXIONES EN RELACIÓN A LA METODOLOGÍA EMPLEADA	91
5.2.	OBSERVACIONES EN RELACIÓN A LA EDAD Y COMORBILIDADES DE LAS PACIENTES	92
5.3.	EN RELACIÓN A LA POBLACIÓN ESTUDIADA	96
5.4.	EN RELACIÓN A LOS CRITERIOS DE SELECCIÓN EMPLEADOS	96
5.5.	EN RELACIÓN A LAS CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS	99
5.6.	DATOS EN RELACIÓN A LA AFECTACIÓN AXILAR Y EL ESTADIAJE	104
5.7.	EN RELACIÓN A LAS CARACTERÍSTICAS QUIRÚRGICAS Y DEL DISPOSITIVO	105
5.8.	USO DE TERAPIAS ADYUVANTES	107
	5.8.1. LA APLICACIÓN DE RADIOTERAPIA ADYUVANTE	107
	5.8.2. USO DE HORMONOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA	109
5.9.	REFLEXIÓN SOBRE LOS RESULTADOS ONCOLÓGICOS	111
5.10.	COMENTARIOS SOBRE LAS REINTERVENCIONES Y COMPLICACIONES MAYORES PRESENTADAS	115
5.11.	ANÁLISIS DE FACTORES DEPENDIENTES DEL PROCEDIMIENTO RIO	118
	5.11.1. EFECTO DEL ANTIBIÓTICO PROFILÁCTICO	118
	5.11.2. SOBRE EL TAMAÑO DEL BALÓN	118
	5.11.3. SOBRE LA DISTANCIA MÍNIMA	119
5.12.	SOBRE LAS COMPLICACIONES EN LA COHORTE RIO	121
	5.12.1. COMPLICACIONES PRECOCES	121
	5.12.2. COMPLICACIONES TARDÍAS	123

6. LIMITACIONES **129**

7. CONCLUSIONES **132**

8. ANEXOS **135**

ANEXO 1.	ESCALAS EMPLEADAS PARA RECOGER LAS COMPLICACIONES	136
ANEXO 2.	CUESTIONARIO DE RECOGIDA DE DATOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS Y TUMORALES	138
ANEXO 3.	CONSENTIMIENTOS INFORMADOS.	140

9. BIBLIOGRAFÍA **145**

Lista de abreviaturas

ASA: American Society of Anesthesiologists Classification

ADN: ácido desoxirribonucleico

BAG: biopsia con aguja gruesa

BSGC: biopsia selectiva de ganglio centinela

CC: cirugía conservadora

CDI: Carcinoma ductal infiltrante

CDIs: carcinoma ductal in situ

CLI: carcinoma lobulillar infiltrante

CMEP: cáncer de mama en estadio precoz

ECA: ensayo clínico aleatorizado

FDA: Food and Drug Administration

HR: hazard ratio

HT: hormonoterapia

HTA: hipertensión arterial

IA: inhibidores de la aromatasa

IHQ: inmunohistoquímica

ILV: invasión linfovascular

IMC: índice de masa corporal

IVN: índice Van Nuys

LA: linfadenectomía axilar

MRM: mastectomía radical modificada

OSNA: One-step nucleic acid amplification

PAAF: punción-aspiración con aguja fina

QT: quimioterapia

RE: receptores estrogénicos

RH: receptores hormonales

RIO: radioterapia intraoperatoria

RTE: radioterapia externa adyuvante

RM: resonancia magnética

SBR: escala Scarff-Bloom-Richardson

SG: supervivencia global

SISH: Silver in situ hybridation

SLE: supervivencia libre de enfermedad

UPM: unidad de Patología mamaria

1. INTRODUCCIÓN

1.1. CÁNCER DE MAMA

1.1.1. EPIDEMIOLOGÍA Y DEMOGRAFÍA

El cáncer de mama es una patología de gran relevancia a nivel global. Se trata del cáncer más frecuente en mujeres[1]. Aproximadamente, una de cada 8 mujeres que alcancen los 85 años, desarrollará cáncer de mama a lo largo de su vida.

A **nivel mundial**, los tumores más frecuentemente diagnosticados en 2018 fueron pulmón, mama, colon y recto, próstata y estómago. En el caso del cáncer de mama, su incidencia estimada (tasa ajustada por edad) en 2018 es de 46.3 casos por 100,000 mujeres[2], observándose un lento crecimiento en su incidencia global de un 2-3%[3].

Sin embargo, se aprecian amplias diferencias entre los países más y menos desarrollados. En la [Tabla 1](#), se muestran los datos en mujeres agrupando los países en función de su nivel socio-económico[4]. Estas discordancias pueden estar influenciadas por el envejecimiento de la población en algunos países, distinta exposición a factores de riesgo (tabaco, alcohol, contaminación, obesidad, sedentarismo) y las discrepancias en la detección precoz y sistemas sanitarios[5].

		Nivel socioeconómico			
		Alto	Medio-alto	Medio-bajo	Bajo
Incidencia (nº casos nuevos por 100,000 habitantes)	Tasa bruta	134.9	56.6	29.9	19.0
	Tasa ajustada por edad	78.3	41.5	31.4	28.6
Mortalidad (por 100,000 habitantes)	Tasa bruta	29.0	15.7	13.9	9.4
	Tasa ajustada por edad	12.9	10.7	14.9	14.7
Prevalencia	En 5 años	3,317,099	2,264,905	1,109,365	127,327
	Proporción por 100,000 habitantes	543.1	174.1	75.0	33.7

Tabla 1. Incidencia, mortalidad y prevalencia estimada en mujeres agrupando países por su nivel socioeconómico. Fuente: *World Health Organization*, 2018.[4]

La incidencia global en **España** es menor en comparación con otros países como EEUU, Reino Unido, Países Bajos, Bélgica, Alemania, Francia y Suiza; y similar a países de la Europa mediterránea, centroeuropeos, Portugal e Irlanda.

Es el tercer cáncer con mayor número de casos nuevos en la población general, por detrás del cáncer colorrectal y el de próstata. En las mujeres españolas será el cáncer más frecuentemente diagnosticado en 2019, seguido del colorrectal y a mucha distancia, el de pulmón, cuerpo uterino, vejiga, linfoma no Hodgkin y cáncer de tiroides.

El número de nuevos casos por cada 100,000 mujeres es de 139. En la [Figura 1](#) se puede apreciar como la tasa de incidencias aumenta de forma progresiva con la edad, alcanzando un pico a los 60-64 años.

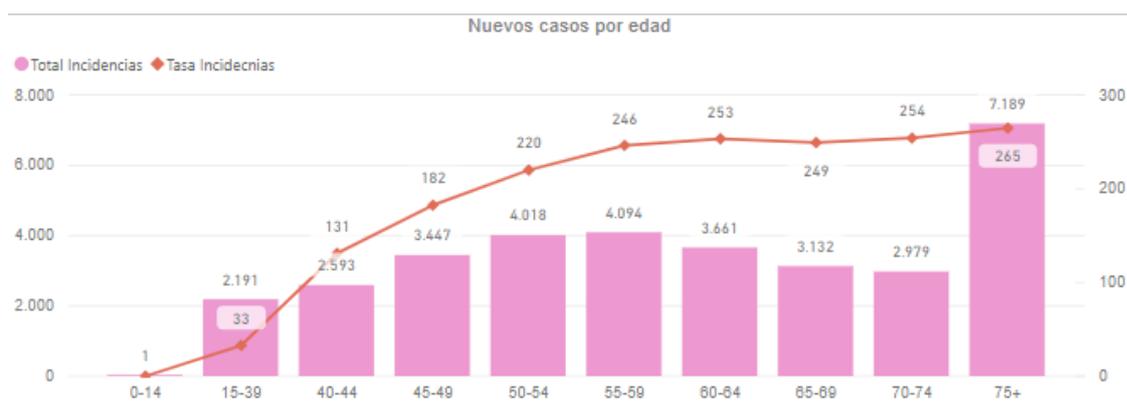


Figura 1. Incidencia de cáncer de mama ajustada por rangos de edad, España, 2019. Fuente: Informes Observatorio AECC[6].

Es además la neoplasia más prevalente, hasta tal punto que a pesar de ser un carcinoma claramente influenciado por el sexo femenino, no sólo es el más prevalente en mujeres, sino en la población general (*Figura 2*). En mujeres, la prevalencia a 5 años para el año 2018 será del 36.2%, seguido del cáncer colorrectal (11.8%) y uterino (7.2%)[7].

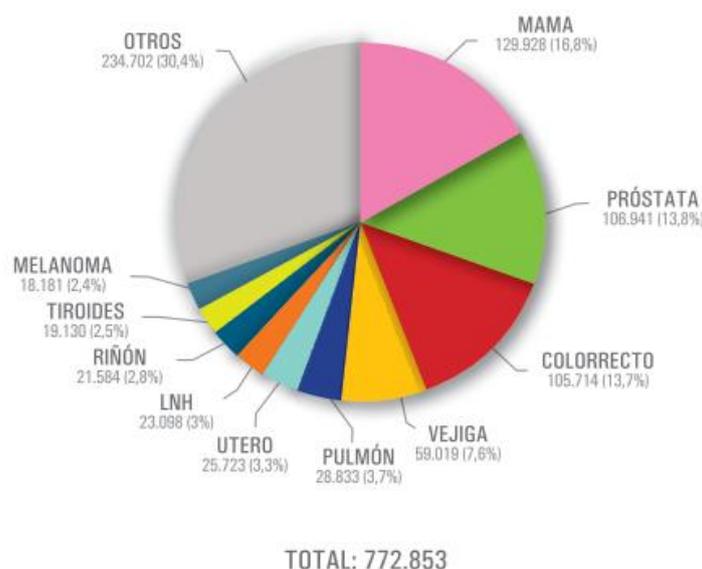


Figura 2. Estimación de prevalencia de tumores en España para el año 2018 (población general) (prevalencia a los 5 años). Fuente: Globocan 2018. International Agency for Research on Cancer 2019[7].

A nivel nacional, los tumores constituyeron la segunda causa de muerte (26.7% de los fallecimientos) por detrás de las enfermedades del sistema circulatorio (28.8%), siendo el cáncer de mama la principal causa de muerte por neoplasia en mujeres. Aún así, la supervivencia global (SG) a los 5 años del diagnóstico es del 82.8% en España, levemente inferior a otros países como Australia (89.5%) o Estados Unidos (90.2%).

Si nos centramos a nivel autonómico, la incidencia de cáncer de mama en la **Comunidad Autónoma de Aragón** es la 6ª más elevada, con 145 nuevos casos por cada 100,000 mujeres en 2019 frente a los 139 casos nuevos por 100,000 mujeres a nivel nacional[6]. En la *Figura 3* se puede observar la tasa de incidencias en la

Comunidad de Aragón distribuida por rangos de edad, con un incremento progresivo hasta alcanzar su máximo a los 60-64 años, muy similar a las cifras a nivel nacional ([Figura 1](#)).



Figura 3. Incidencia ajustada por rangos de edad, Comunidad de Aragón, 2019. Fuente: Informes Observatorio AECC[6].

En Aragón, la mortalidad alcanza las 35 fallecidas por cada 100,000 mujeres, frente a las 28 fallecidas por 100,000 mujeres a nivel nacional[6]. En la [Figura 4](#) se puede apreciar el pico de mortalidad en el rango de edad de mujeres mayores de 75 años, en comparación con el resto de rangos etarios.



Figura 4. Mortalidad ajustada por rangos de edad, Comunidad de Aragón, 2019. Fuente: Informes Observatorio AECC[6].

Todo ello puede tener una importante repercusión en la población española y aragonesa, dadas sus características demográficas.

El fenómeno demográfico nacional más remarcable es el **envejecimiento** de su población, consecuencia del aumento de la esperanza de vida. Actualmente, España es uno de los países más longevos con una esperanza de vida de 83.4 años para ambos sexos, siendo aún mayor en las mujeres (85.9 años), lo que se conoce como **brecha de género**[8].

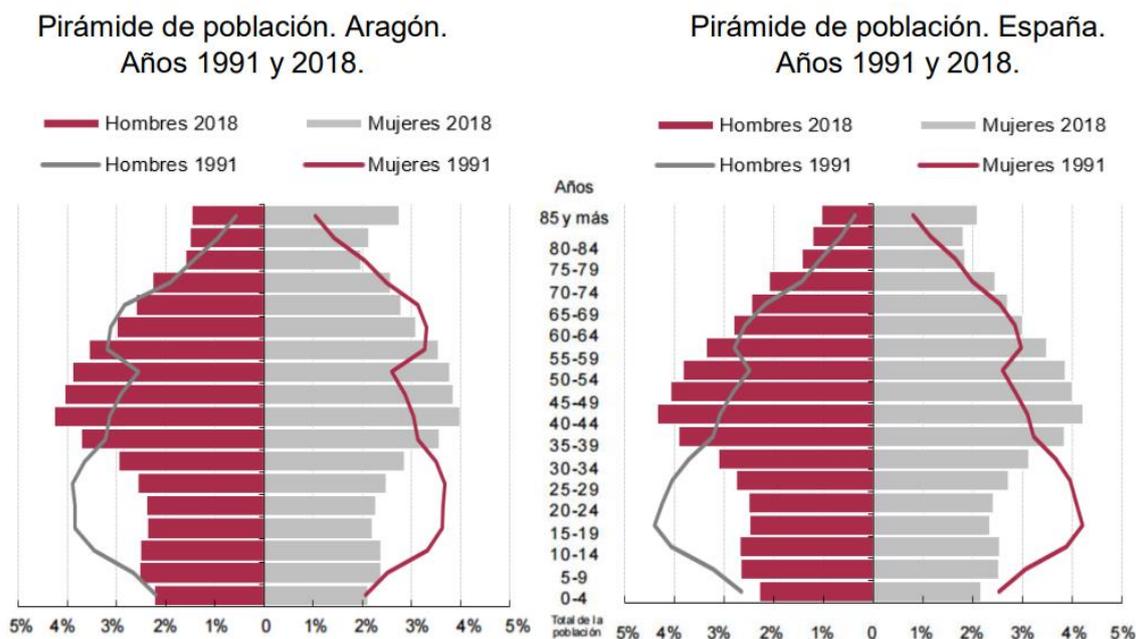


Figura 5. Pirámide poblacional en Aragón y España. Imagen tomada de: Instituto Aragonés de Estadística con datos del Padrón Municipal de Habitantes a 1 de enero de 2018[9].

En Aragón, al problema del envejecimiento ([Figura 5](#)) se suma la **despoblación**. La población residente en Aragón a fecha 1 de enero de 2019 es de 1,320,794 habitantes, siendo 668,735 mujeres (50.6%). De ellas, 161,260 son mayores de 65 años (24.1%). En 2018, los mayores de 65 años representaban el 21.6% de la población aragonesa, siendo la quinta comunidad autónoma más envejecida[10].

Además, casi el 60% de la población aragonesa habita en las capitales de provincia, frente al 32.25% nacional[9]. Si ahondamos en la edad media de las mujeres en dependencia del municipio que residen, se puede apreciar el envejecimiento especialmente en aquellas zonas rurales, tal y como refleja la [Tabla 2](#). Se objetivan diferencias de hasta 17 años entre áreas rurales y urbanas.

Edad Media de Mujeres	Aragón	Huesca	Teruel	Zaragoza
Total	46.16	46.61	47.40	45.89
Rural				
Menos de 101 hab.	58.26	56.87	57.37	59.80
De 101 a 500 hab.	53.09	51.46	52.91	54.83
De 501 a 1,000 hab.	50.22	49.97	50.06	50.55
De 1,001 a 2,000 hab.	48.80	48.50	48.15	49.19
Intermedio				
De 2,001 a 5,000 hab.	44.78	46.45	45.66	44.01
De 5,001 a 10,000 hab.	42.77	45.99	45.48	41.37
Urbano				
De 10,001 a 20,000 hab.	43.28	44.36	43.63	42.36
De 20,001 a 50,000 hab.	45.05		45.05	
De 50,001 a 100,000 hab.	45.09	45.09		
Más de 100,000 hab	46.10			46.10

Tabla 2. Edad media por tamaño de población y sexo femenino en Aragón y sus provincias. Datos extraídos de: Instituto Nacional de Estadística (INE). Padrón continuo[11].

Las características epidemiológicas del cáncer de mama, retratado por una incidencia ascendente conforme avanza la edad y una alta mortalidad en pacientes ancianas, además de los fenómenos demográficos actuales descritos en nuestra sociedad, hacen que este tipo de cáncer sea un problema de gran relevancia por afectar a uno de los colectivos mayoritarios de la población española y aragonesa.

1.1.2. FACTORES PRONÓSTICOS

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea. Resulta necesario conocer factores pronósticos o características, del tumor o del paciente, que influyan directamente en su evolución natural y, por tanto, ayuden a predecir los resultados de su seguimiento.

1.1.2.1. Factores Dependientes Del Tumor [12,13]:

Se valora la extensión y naturaleza tumoral, mediante el estadiaje y estudio de características histológicas.

- Estadiaje TNM

El tratamiento del cáncer de mama se ha basado clásicamente en el sistema de estadiaje TNM desarrollado por la *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*[14] (Tablas 3 y 4), aunque progresivamente los factores histológicos e inmunohistoquímicos (IHQ) están cobrando una mayor relevancia.

La categoría T hace referencia a la extensión del tumor, N al grado de diseminación a los ganglios linfáticos regionales (sólo incluyendo ganglios de drenaje del tumor primario) y M como presencia de metástasis a distancia.

Tumor Primario (T)	Tx	El tumor primario no puede ser evaluado	
	T0	No hay evidencia de tumor primario	
	Tis	Carcinoma in situ , CDis o Paget (no diseminación a tejidos colindantes)	
	T1-4	Tumor invasivo, tamaño y/o alcance del tumor primario	
		T1: tumor $\leq 20\text{mm}$ - T1mi: tumor $\leq 1\text{mm}$ - T1a: tumor $>1\text{mm}$ y $\leq 5\text{mm}$ - T1b: tumor $>5\text{mm}$ y $\leq 10\text{mm}$ - T1c: tumor $>10\text{mm}$ y $\leq 20\text{mm}$	
		T2: tumor $>20\text{mm}$ y $\leq 50\text{mm}$	
T3: tumor $> 50\text{mm}$			
T4: tumor de cualquier dimensión que se extiende a pared costal o piel (nódulos o ulceraciones dérmicas)			
Ganglios linfáticos regionales (N)	Nx	Ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados	
	N0	No hay afectación ganglionar linfática regional	
	N1-3	Invasión de los ganglios linfáticos regionales (número y/o extensión)	

Ganglios linfáticos regionales (N)	Estadía je clínico de la afectación ganglionar (cN)	
	N1	metástasis ganglionar(es) ipsilateral(es) niveles I y II axilar(es)
	N2	metástasis ganglionares ipsilaterales niveles I y II axilares formando conglomerados o ganglios afectados de la cadena mamaria interna ipsilateral en ausencia de afectación axilar
	N3	metástasis ganglionar ipsilateral infraclavicular (nivel III axilar) con o sin afectación de niveles I y II; o afectación de cadena mamaria interna ipsilateral y axilar; o afectación ganglionar supraclavicular con o sin afectación axilar
	Estadía je anatomopatológico ganglionar (pN)	
	pN0	No hay afectación metastásica ganglionar o Células tumorales aisladas <ul style="list-style-type: none"> - pN0(i-): no hay afectación metastásica ganglionar, IHQ negativa - pN0(i+): células tumorales en el ganglio linfático con tamaño >0.2mm (mediante histología o IHQ) - pN0(mol-): no hay afectación metastásica ganglionar mediante histología ni reacción en cadena de la polimerasa (PCR)/transcriptasa inversa (RT) - pN0(mol+): no hay afectación metastásica ganglionar histológica o IHQ pero sí mediante RT-PCR
	pN1	Micrometástasis ganglionares, o metástasis ganglionares en niveles I-III axilares, y/o cadena mamaria interna afectada con Biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) positiva no detectada clínicamente <ul style="list-style-type: none"> - pN1mi: micrometástasis (> 0.2mm y/o más de 200 células, pero ≤ 2.0mm) - pN1a: metástasis en ganglios axilares niveles I-III, al menos una metástasis >2mm - pN1b: metástasis en ganglios de la cadena mamaria interna con micro o macrometástasis detectadas en BSGC no detectadas clínicamente - pN1c: metástasis en ganglios axilares niveles I-III y cadena mamaria interna con micro o macrometástasis detectadas mediante BSGC no detectadas clínicamente
pN2	Metástasis en 4-9 ganglios axilares, o afectación de la cadena mamaria interna detectada clínicamente en ausencia de afectación axilar ganglionar <ul style="list-style-type: none"> - pN2a: metástasis en 4-9 ganglios axilares (al menos uno de ellos >2.0mm) - pN2b: metástasis detectada clínicamente en la cadena mamaria interna en ausencia de afectación axilar ganglionar 	
pN3	metástasis en ≥ 10 ganglios axilares, o ganglios infraclaviculares (nivel III axilar), o metástasis ganglionar detectada clínicamente en cadena mamaria interna ipsilateral en presencia de uno ó más ganglios positivos en niveles I y II axilares, o <3 ganglios axilares y cadena mamaria interna con micro o macrometástasis detectadas mediante BSGC pero no detectadas clínicamente, o afectación de ganglios supraclaviculares ipsilaterales.	
Metástasis (M)	M0	No hay metástasis distante
	cM0 (i+)	Sin evidencia clínico-radiológica de metástasis a distancia a pesar de detectar células o depósitos ≤0.2mm en sangre periférica, médula ósea u otros tejidos no linfáticos lejanos por microscopía o técnicas moleculares, en ausencia de síntomas
	cM1	Metástasis distante clínico-radiológica (especificar localización)
	pM1	Metástasis confirmada histológicamente en órgano distante o metástasis >0.2mm en ganglios linfáticos no-regionales
Tabla 3. Clasificación TNM en Cáncer de Mama desarrollado por la <i>American Joint Committee on Cancer (AJCC)</i> , 8ª edición. 2018[14]		

En dependencia del TNM del carcinoma invasivo, se distinguen distintas etapas: inicial o precoz (estadios I, II), localmente avanzada (III) o metastásica (IV).

Estadaje y Grupos pronósticos [15]			
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Tabla 4. Estadaje y Grupos pronósticos en Cáncer de Mama. AJCC, 8ª edición. 2018[14].

- **Variantes histopatológicas:**

El tipo histológico más frecuente es el carcinoma infiltrante de tipo no especial (NST) (75%), seguido del lobulillar (15%). El carcinoma infiltrante NST es comúnmente conocido como carcinoma ductal infiltrante (CDI). Puede afectar a cualquier edad y su diagnóstico se realiza por exclusión, al no reconocer ningún tipo específico. El 70-80% expresan receptores hormonales y el 15% son Her2 positivos[3,16].

Existen otros subtipos, entre los que destacan aquellos de buen pronóstico (tubular, cribiforme, mucinoso) o de mal pronóstico (medular). Se conocen también otras variantes como apocrina, células en anillo de sello o metaplasia.

- **Grado histológico:**

Los tumores mamarios pueden tener distintos grados de diferenciación histológica. El sistema más aceptado para notificarlo es el Score de Nottingham (modificación de Scarff-Bloom-Richardson – SBR), basado en tres parámetros: formación de túbulos y glándulas, pleomorfismo nuclear y tasa mitótica. Divide los tumores en bien, moderadamente o pobremente diferenciados. Los tumores poco diferenciados son factor predictivo de metástasis a distancia y peor SG.

- Otros factores:

La invasión linfovascular (ILV) se define como la presencia de carcinoma en la luz de pequeños vasos alejados de la masa tumoral principal. Se asocia a metástasis ganglionar y es un factor pronóstico independiente para la recurrencia local o a distancia.

El estudio histológico de los márgenes de resección es también un dato importante para el pronóstico. En la cirugía primaria por cáncer invasivo, se consideran “márgenes libres” cuando no hay tinta sobre las células cancerosas.

Hay otros estudios complementarios que permiten etiquetar el tumor según la clasificación molecular. Se han descrito como datos de buen pronóstico, la presencia de receptores hormonales (estrogénicos o progestágenos, abriendo la posibilidad terapéutica hormonal) y la expresión de e-cadherina (molécula de adhesión)[17].

En base a la inmunohistoquímica e hibridación in situ, la clasificación descrita por Perou C et al.[18] distingue los subtipos: Luminal A, Luminal B, HER2 y basal-like. En la práctica clínica, se emplea la “clasificación subrogada” por IHQ basada en los receptores hormonales, amplificación de Her2 y el marcador de proliferación Ki67 ([Tabla 5](#)).

Tabla 5. Perfil IHQ de los subtipos intrínsecos e incidencia. Extraído de SESPM 2017[16]						
Subtipo	Perfil de biomarcadores					
	Incidencia (%)	RE	RP	Her2	Ki67 (%)	Otros
Luminal A	50-60	+	+	-	<14-20	Citoqueratinas 8 y 18
Luminal B	15-20	+	+	-	>14-20	Alto grado histológico Citoqueratinas 8 y 18
Her2	15-20	-	-	+	Alto	Citoqueratinas de tipo luminal
Basal-like	15-20	-	-	-	Alto	Citoqueratinas basales 5, 14 y 17 Aumento de EGFR

El crecimiento de las células epiteliales mamarias se estimula por la interacción de los estrógenos con los receptores estrogénicos. La expresión de estos receptores es un factor predictivo de la tasa de respuesta antiestrogénica. La supervivencia es mayor en pacientes con tumores con receptores hormonales estrogénicos positivos frente a aquellos que no los presentan.

Por otro lado, se han descrito como factores de mal pronóstico:

- Ploidía: cuantificación del material genético de las células tumorales. Especialmente la aneuploidía.
- Índice proliferativo: determinado mediante IHQ con marcadores como Ki67 cuando resulta superior a 14%.

- Receptores de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y sobreexpresión del oncogén HER-2-NEU: indican un peor pronóstico a pesar de que exista una terapia monoclonal específica.
- Enzimas proteolíticas de matriz extracelular: presencia de metaloproteasas (MMP-11) y colagenasa 3.
- Reguladores del ciclo celular: la expresión de p53 se ha sugerido como factor de mayor recurrencia y menor supervivencia.

1.1.2.2. Factores Dependientes del Paciente

A parte de las características histopatológicas y estadiaje, se conocen otros elementos con gran influencia sobre el cáncer de mama[1,3,19]. Se han descrito factores demográficos, reproductivos, hormonales, hereditarios, relacionados con la propia glándula mamaria, con los antecedentes personales de las pacientes y dependientes del estilo de vida. De modo esquemático, se han identificado los siguientes factores de riesgo, protectores y controvertidos:

- Factores de Riesgo

El cáncer de mama es un carcinoma claramente influenciado por el sexo. En el 99% de los casos se presenta en mujeres, frente a un 1% de varones. La incidencia proporcional mujer/hombre es 100/1 en todo el mundo.

La edad y el envejecimiento son el principal factor de riesgo conocido para el desarrollo de cáncer de mama, después del sexo femenino. Su incidencia es máxima entre los 45 y 65 años, alrededor de los años perimenopáusicos y posmenopáusicos. Después, se da un pico de incidencia entre los 75-79 años y disminuye posteriormente.

Se conocen otros factores de riesgo, de menor relevancia que los anteriormente descritos. Entre ellos, cabe destacar una edad de aparición de la menopausia superior a 50 años (llega a duplicar el riesgo de cáncer mamario), el uso de pastillas anticonceptivas o terapia hormonal sustitutiva (especialmente con combinaciones de estrógenos-progestágenos), mutaciones en BRCA 1 y 2, la presencia de casos en la familia (dos o más familiares de menos de 50 años o 3 ó más familiares a cualquier edad elevan hasta 11 veces la posibilidad de cáncer mamario), lesiones mamarias benignas previas (lesiones proliferativas con o sin atipia, carcinoma lobulillar in situ - CLis) o poseer mamas densas. Se han descrito algunos datos relacionados con la gestación, entre ellos finalizar la primera gestación antes de la semana 33 o una edad avanzada de primer embarazo, que pueden aumentar el riesgo de cáncer mamario. También se han notificado factores relacionados con la dieta y el estilo de vida, como el sobrepeso u obesidad, consumir alcohol y/o tabaco, dietas ricas en ácidos grasos saturados y carnes,

déficit de vitamina D, habitar en áreas con elevada polución aérea, tener un trabajo nocturno (especialmente en mujeres que llevan trabajando más de 20 años) y un estatus socioeconómico alto (entre las posibles causas, se ha propuesto una mayor edad de primer embarazo, edad más avanzada, vida sedentaria, dieta rica en grasas, vivir en áreas urbanas o un mejor acceso a cuidados médicos).

Por último cabe mencionar el antecedente de haber recibido radiación previa (debido a tratamientos de radioterapia, screening o tuberculosis, controles de neumonías, etc.), ya que además de ser factor de riesgo, asocia un mayor riesgo de mortalidad asociada a cáncer de mama

- Factores Protectores

Por otro lado, hay algunos determinantes que disminuyen el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Un mayor número de embarazos a término reduce la posibilidad, incluso cada nacimiento puede reducir el riesgo de cáncer receptores hormonales positivos hasta un 10%. Una edad de embarazo temprana rebaja el riesgo de desarrollo de cáncer mamario hasta un 23%. La lactancia materna protege, y a mayor número de meses, mayor efecto protector, pudiendo incluso asociar un mejor pronóstico con mayor supervivencia y menor tasa de recidiva.

La actividad física se ha demostrado también un factor protector en mujeres postmenopáusicas, además de reducir la morbimortalidad por cáncer mamario.

- Factores Controvertidos

Algunos factores no han podido ser clasificados de forma concluyente por las discrepancias presentadas en los estudios, pudiendo condicionar un incremento del riesgo: el grupo sanguíneo A y Rh positivo, una edad de menarquia temprana (inferior a los 12 años) y un número de abortos elevado.

1.2. TRATAMIENTOS QUIRÚRGICOS SOBRE LA MAMA Y AXILA

La cirugía mamaria ha evolucionado con el paso del tiempo, encaminándose hacia cirugías cada vez menos agresivas. Actualmente, los tratamientos quirúrgicos principales podrían resumirse en mastectomía, cirugía conservadora (CC) y su variante, la cirugía oncoplástica[3,20].

1.2.1. LA MASTECTOMÍA

Hasta los años setenta, la mastectomía radical descrita por Stewart Halsted era el tratamiento universalmente aceptado para el cáncer de mama (incluso en tumores de pequeño tamaño). Consistía en extirpar en bloque la mama, ganglios axilares y músculos pectorales. Posteriormente aparecieron modificaciones, que respetaban el músculo pectoral.

Existen, aun hoy, algunas indicaciones absolutas para la realización de una mastectomía inicial en lugar de una cirugía conservadora. La mastectomía puede ser el tratamiento quirúrgico más apropiado en aquellas pacientes que la prefieran por motivos personales, cuando la intención sea profiláctica para reducir el riesgo de cáncer de mama y cuando la cirugía conservadora esté contraindicada:

- Enfermedad multicéntrica con dos o más tumores primarios en cuadrantes distintos
- Presencia de microcalcificaciones malignas difusas en la mamografía
- Inadecuada relación de tamaño tumor/mama
- Márgenes persistentemente positivos tras múltiples rescisiones
- Imposibilidad de tratamiento radioterápico. Ya sea por antecedentes de radioterapia sobre pared torácica y mama que sobrepasen la dosis máxima tolerada, por embarazo en curso en el primer y segundo trimestre, o por enfermedades activas del tejido conectivo que afecten a la piel (especialmente esclerodermia o lupus).

1.2.2. LA CIRUGÍA CONSERVADORA

El objetivo es conseguir el control local y regional de la enfermedad, alcanzando intervalos libres de enfermedad y SG iguales que los conseguidos con tratamientos mutilantes, además de conservar una mama estéticamente aceptable. Su combinación con radioterapia ha demostrado cifras de control locorregional y supervivencia libre de enfermedad (SLE) similares a la mastectomía, como se verá posteriormente.

La evolución de la cirugía mamaria ha ido de la mano del incremento y mejoría en la sensibilidad de las pruebas de screening, que ha permitido un diagnóstico precoz en un elevado porcentaje de casos. Bajo el lema “menos es más” estamos asistiendo a una clara disminución de la agresividad quirúrgica, tanto en mama como en axila. La CC se

considera el gold estándar y representa un indicador de calidad de las Unidades de Patología Mamaria (UPM)[21]. Actualmente y de forma genérica, en una UPM el 35% de las intervenciones son mastectomías, frente a un 65% de cirugías conservadoras. En nuestro centro, aproximadamente el 80% de las cirugías mamarias por cáncer son conservadoras.

La primera técnica quirúrgica conservadora fue la cuadrantectomía. En sus inicios, ello implicaba la exéresis completa del cuadrante en el que se localizaba el tumor, incluyendo la piel y la aponeurosis pectoral subyacente. Hoy en día se realizan resecciones cuneiformes amplias (*wedge resection* o *wide excision*), que incluyen una porción de aproximadamente 1cm de tejido sano en torno al tumor, y tumorectomías o lumpectomías, en las que los márgenes están macroscópicamente libres de tumor[3].

La técnica operatoria se inicia localizando el tumor. Se practican incisiones concéntricas o radiales (especialmente en cuadrantes inferiores o externos) que facilitan la extirpación de la lesión. Permite hacer una reconstrucción con un resultado volumétrico mamario similar a la mama contralateral.

El resultado estético está influenciado, entre otras, por la relación entre el volumen tumoral frente al mamario, la localización de la lesión, la cantidad de tejido resecado, el tipo de incisión, la técnica quirúrgica empleada, la presencia de complicaciones o el uso de radioterapia.

1.2.3. LA EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO: MENOS ES MÁS

La mastectomía no garantiza la ausencia de recurrencia local. Su uso descendió tras la aparición de la terapia conservadora de la mama en los años ochenta y los estudios publicados, demostrándose que la combinación de CC y radioterapia muestra unas cifras de control de la enfermedad local superior al 80%, equiparable a cirugías más radicales[22,23].

El ensayo clínico NSABP (*National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project*) B-04[24] publicado en el año 1977 no halló diferencias significativas en la supervivencia entre mujeres tratadas con mastectomía radical de Halsted y aquellas tratadas con cirugías menos extensas. El ensayo B-06[25] inicialmente publicado en 1985, evaluó la eficacia de la CC de mama en pacientes en estadios I o II, de tamaños ≤ 4 cm. Se compararon 3 grupos de pacientes: aquellas tratadas con cirugía conservadora exclusiva, con CC acompañada de radioterapia externa adyuvante (RTE) o con mastectomía. Los resultados tras 20 años de seguimiento se publicaron en 2002[22]. La incidencia acumulada de recurrencia tumoral ipsilateral fue de 14.3% en pacientes tratadas con CC y RTE frente a 39.2% en aquellas tratadas con CC exclusiva ($p < 0.001$). No se hallaron diferencias significativas entre los tres grupos en la SLE, supervivencia libre de metástasis a distancia o SG. La radioterapia se asoció a un descenso en la mortalidad por cáncer de mama; sin embargo, la mortalidad se compensó por el incremento de

muerres por otras causas. Se concluye que la CC con RTE adyuvante es una terapia apropiada para cáncer de mama.

El Milan Cancer Institute publicó en 1981[26] los resultados iniciales al comparar la mastectomía radical tipo Halsted frente a cuadrantectomía con disección axilar y radioterapia en cánceres <2cm de diámetro. Tras 20 años de seguimiento, los resultados publicados en 2002[23] describieron una incidencia acumulada de recurrencia ipsilateral de 8.8% en pacientes tratadas con terapia conservadora frente a 2.3% en mujeres mastectomizadas ($p<0.001$). No se hallaron diferencias significativas en recurrencia contralateral ni metástasis a distancia. La mortalidad por cáncer de mama fue de 26.1% tras terapia conservadora frente a 24.3% en mastectomizadas ($p=0.8$); siendo la mortalidad por todas las causas de 41.7% y 41.2% respectivamente ($p=1$). No hay diferencias en la supervivencia a largo plazo.

La mastectomía frente a terapia conservadora de mama ha sido también valorada en metaanálisis[27] y en estudios más recientes, observando que en tumores en estadios precoces de cáncer de mama (CMEP), la terapia conservadora presenta una mejor SG en casos de ganglios negativos[28], mejor control local[29] y menos metástasis a distancia en tumores T1[30].

A pesar de los resultados presentados en los estudios previos, a partir del año 2006 se ha observado un incremento en el número de mastectomías realizadas en estadios iniciales de cáncer de mama[31]. Se sospecha que la cancerofobia y las terapias adyuvantes requeridas tras una CC, el mayor uso de la resonancia magnética (RM), recomendaciones médicas o el deseo de la paciente de conseguir una mayor simetría, están influyendo en esta tendencia.

1.2.4. ONCOPLASTIA

La cirugía oncoplástica[3] nace de la unión de los conceptos de la cirugía oncológica (exéresis del tumor consiguiendo unos márgenes libres) sumada a principios de cirugía plástica, mediante la utilización de diferentes patrones que varían en función de la localización tumoral, grado de ptosis y tamaño mamario. La cirugía se acompaña de una remodelación de la glándula afecta y permite la simetrización contralateral. Esta modalidad terapéutica puede mejorar la forma o posición previa de la mama, acompañándose de un alto grado de satisfacción de las pacientes.

Presenta una serie de limitaciones y complicaciones destacables. El despegamiento y remodelación glandular puede ocasionar la devascularización de los pedículos, provocando isquemia o necrosis de algunas porciones de tejido. En el caso de precisar una rescisión, el resultado estético puede deteriorarse considerablemente. Los tratamientos adyuvantes pueden también deteriorar la cosmesis: el tamoxifeno puede incrementar el volumen y peso mamario, favoreciendo la ptosis (especialmente de la mama sana); por otro lado, la radioterapia disminuye el tamaño mamario y fija la altura del complejo areola-pezones; ambos tratamientos alteran la simetría.

1.2.5. MANEJO QUIRÚRGICO DE LA AXILA

El tratamiento de la axila en el cáncer de mama también ha seguido el principio de “menos es más”. La linfadenectomía axilar (LA) reglada era, hace décadas, la técnica para estadificar y para tratar[20].

Las células tumorales de los tumores sólidos migran de forma secuencial a través de los canales linfáticos aferentes a los ganglios iniciales. Basándose en este principio, se desarrolla la técnica de localización del ganglio centinela, empleándose inicialmente en melanoma y posteriormente en cáncer de mama[32].

En la LA habitualmente se extraen 15-20 ganglios y se analiza el corte central de cada ganglio, mientras que con la biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) se examinan solamente aquellos marcados con actividad isotópica detectados en quirófano, generalmente entre 1 y 3.

La BSGC ha reemplazado a la LA, y es actualmente la técnica estándar para la estadificación ganglionar en casos sin afectación axilar clínica y ecográfica. Es un procedimiento seguro, reproducible, con menor morbilidad y fiable para el diagnóstico y obtención de información pronóstica. Las recomendaciones de tratamiento en función de la afectación ganglionar se resumen en la siguiente tabla ([Tabla 6](#)) extraída de García Novoa A et al. 2017[33].

Afectación ganglionar		Recomendación	Nivel de evidencia	Grado de recomendación	Estudios que avalan la recomendación
pN0		Observación, seguimiento, sin radioterapia ni linfadenectomía axilar	IA	A	Milán[34], NSABP B32[35], GIVOM[36]
pN1	pN1mi	Observación, seguimiento	IA	A	IBCSG-23[37], AATRM[38], ACOSOG-Z0011[39]
	pN1	Observación, seguimiento o linfadenectomía axilar o radioterapia axilar (La radioterapia axilar presenta menor tasa de linfedema)	IB	B	ACOSOG-Z0011[39], AMAROS[40], OTOASOR[41]
pN2-N3		Linfadenectomía axilar + radioterapia axilar	IA	A	Ragaz[42], DBCG[43]

Tabla 6. Recomendaciones terapéuticas en dependencia de la afectación ganglionar

Ante pN0 no es necesario tratar la axila mediante cirugía o radioterapia[34–36].

Ante pacientes con micrometástasis, algunos estudios no han hallado diferencias entre pN0 y pN1mi en SLE o SG, y recomiendan la observación, ya sea tras CC como mastectomía[37–39].

En caso de macrometástasis limitada a 1-3 ganglios, existe controversia y no se poseen otros criterios que permitan identificar qué pacientes N1 son de alto riesgo de recaída axilar. La muestra del estudio ACOSOG-Z0011[39] presentó predominantemente tumores luminales y con micrometástasis, indicando que en este grupo la omisión de LA en la CC es segura. En los estudios AMAROS[40] y OTOASOR[41] se propone sustituir la LA por la radioterapia axilar, sin concluir si en todas las pacientes con ganglio centinela metastásico sin linfadenectomía, es necesario irradiar los 3 niveles axilares y el área supraclavicular.

En el momento actual, son múltiples los ensayos clínicos en evolución con el objetivo de aportar más datos sobre el manejo en pacientes con afectación ganglionar pN1, comparando el seguimiento, la LA o la radioterapia axilar. Entre ellos se encuentra el estudio OPTIMAL (NCT02335957)[44] que finalizará en 2022. Recluta pacientes con CC y pN1 sin LA, evaluando la radioterapia axilar frente a seguimiento.

Ante pN2-N3, la recomendación terapéutica es la de realizar una LA y radioterapia axilar.

1.3. RADIOTERAPIA

La radiación ionizante en cáncer puede ser empleada con fin curativo y paliativo, en dependencia del estadio de la enfermedad[45]. Se distinguen tres categorías en dependencia de la fuente de radiación:

- Radioterapia externa: la radiación se genera a distancia en un dispositivo externo al organismo y actúa en el interior del mismo. Se distinguen varias modalidades, entre ellas la radioterapia tridimensional conformada (3D-RDT), radioterapia de intensidad modulada (IMRT) o radioterapia con partículas pesadas.
- Radioterapia interna o braquiterapia: se divide en intersticial e intracavitaria o intraluminal. Se emplea radiación sellada implantada en el propio tumor o en el tejido circundante. Los implantes pueden ser permanentes o temporales, empleando diferentes vectores y radioisótopos.
- Radioterapia sistémica: se emplea material radiactivo no sellado por vía oral o intravenosa (utilizado en ocasiones en cáncer de tiroides o en el tratamiento del dolor cuando el tumor se ha diseminado a huesos).

1.3.1. RADIOTERAPIA ESTÁNDAR EN CÁNCER DE MAMA.

En el tratamiento estándar, la cirugía conservadora se acompaña de radioterapia externa de toda la mama (RTE), de la pared torácica (radioterapia postmastectomía) y de la axila en dependencia del estadiaje y de otros factores pronósticos[45–47].

La dosis recomendada es de 45-50Gy administrados en 25 fracciones diarias (1.8-2.0Gy) durante 4.5-5 semanas, seguida de un refuerzo o “boost” de 10-16Gy en el lecho tumoral en los casos de CC, pudiéndose administrar mediante diferentes técnicas (radioterapia externa, braquiterapia, radioterapia intraoperatoria)[46,47].

En tumores de estadio inicial y CC, se han desarrollado dos modalidades de tratamiento que permiten acortar la duración del mismo: la irradiación acelerada (AWBI) y la irradiación parcial acelerada (APBI).

1.3.2. IRRADIACIÓN PARCIAL ACELERADA

Se ha constatado que cerca del 90% de las recurrencias locales tras una CC se dan en el lecho tumoral o en la proximidad a 1-2cm[48,49]. De hecho, la tasa de recurrencia local en tejido alejado del lecho es del 4%, porcentaje muy próximo al riesgo de desarrollar cáncer de mama contralateral[47]. Holland[50] demostró que los focos tumorales que se extendían 4cm más allá de la lesión inicial, se daban únicamente en el 7-9% de las piezas de mastectomía.

De ahí surgió un nuevo paradigma, la APBI, que permite irradiar el tejido próximo a la cavidad quirúrgica. De esta forma la radiación se dirige de forma más directa, permitiendo emplear dosis superiores al tratamiento convencional en menor número de fracciones y con una menor duración.

Se puede aplicar mediante un haz externo o mediante braquiterapia. Entre las técnicas de radioterapia desarrolladas para APBI se distinguen:

- Braquiterapia intracavitaria: se emplean dispositivos con una fuente de irradiación conectada a un balón inflable que se inserta en la cavidad quirúrgica durante la cirugía (técnica abierta) o posteriormente empleando una guía de ultrasonidos (técnica cerrada). Se administran habitualmente 34Gy en 10 fracciones, 2 veces al día durante 5 días manteniendo una distancia de seguridad de 1cm con respecto a la piel. Para ello, los dispositivos que se emplean son MammoSite® (emplea Iridio-192, aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) en 2002), Axxent® (aprobado por la FDA en 2006), Contura (aprobado por la FDA en 2007) o SAVI®.
- Braquiterapia intersticial de baja (LDR) o alta (HDR) dosis. Se colocan 10-20 catéteres mediante visualización directa en la cavidad quirúrgica y en el tejido adyacente durante la cirugía. Las fuentes radiactivas se insertan temporalmente para irradiar el lecho y un margen de 1-2cm, siendo el Iridio-192 la más habitual. La duración del tratamiento es de 5-8 días.
- Radioterapia tridimensional conformada (3D-CRT): técnica de radiación de haz externo en la cual se generan imágenes tridimensionales detalladas del tumor, aplicando la radiación con mayor precisión y permitiendo el uso de dosis más elevadas. La dosis total habitual es de 36-38.5Gy, administrada en 10 fracciones, 2 veces al día y durante un periodo de 5 días.
- Radioterapia de intensidad modulada (IMRT): es una forma de 3D-CRT que permite modificar la intensidad de cada haz de radiación, obteniendo una mejor distribución de la dosis.

1.3.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN PARA APBI

La GEC-ESTRO (*Groupe Européen de Curiethérapie - European Society for Radiotherapy & Oncology*)[51] y la ASTRO (*American Society for Radiation Oncology*)[52,53] aprobaron una serie de criterios para establecer aquellas pacientes candidatas para ser tratadas mediante APBI fuera de ensayos clínicos, aquellas en las que se podría aplicar con precaución e individualizando el tratamiento, o aquellas en las que se desaconseja su uso. Los criterios de “conveniencia” para aplicar la APBI se describen en la [Tabla 7](#).

	GEC-ESTRO 2010[51]	ASTRO 2009[52]	ASTRO 2017[53]
Factores	Criterios	Criterios	Criterios
Edad	≥50 años	≥ 60 años	≥50 años
Histología	Carcinoma ductal infiltrante, mucinoso, coloide, tubular o medular	Carcinoma ductal infiltrante, mucinoso, coloide, tubular o medular	Carcinoma ductal infiltrante, variantes, CDis*
Cáncer lobulillar <i>in situ</i>	Permitido	Permitido	
Cáncer ductal <i>in situ</i>	Ausente	Ausente	*. ≤2.5cm, grado nuclear bajo o intermedio, márgenes ≥3mm
Grado	1-3	1-3	
Tamaño T	pT1-2 ≤ 30 mm	pT1 ≤ 20 mm	Tis o T1 ≤ 20 mm
N	pN0	pN0	
Márgenes	Negativos ≥ 2 mm	Negativos ≥ 2 mm	
Centricidad	Unicéntrico	Unicéntrico	
Focalidad	Unifocal	Unifocal	
Componente intraductal extenso	Ausente	Ausente	
Invasión linfovascular	Ausente	Ausente	
Receptores hormonales	+/-	+	
Quimioterapia neoadyuvante	NO	NO	
Mutación BRCA 1/2	No especificado	Ausente	

Tabla 7. Criterios de selección para APBI en Cáncer de Mama

Según estas organizaciones, se describe un grupo de pacientes al que se podría aplicar la terapia APBI con precaución e individualizando los casos. Son:

- Edad: 50-59 años
- Tamaño tumoral: 2.1-3.0cm
- Márgenes < 2 mm
- Invasión linfovascular limitada o focal
- Receptores estrogénicos negativos
- Tumor multifocal que se comporta clínicamente como unifocal con un tamaño total de 2.1-3.0cm
- Carcinoma lobulillar invasivo (CLI)
- Componente intraductal extenso ≤ 3 cm

Se desaconseja el uso de APBI en aquellas pacientes:

- Edad < 50 años
- Mutación del BRCA 1/2 presente
- Tamaño tumoral > 3cm
- T3-4
- Márgenes positivos
- Invasión linfovascular extensa
- Multicentricidad
- Multifocalidad con un tamaño total > 3cm
- Componente intraductal extenso > 3cm
- pN1, pN2, pN3
- Ausencia de disección ganglionar
- Tratamiento neoadyuvante

La APBI consta actualmente como una modalidad terapéutica en las guías NCCN 2020[54]. Se incluye como tratamiento del CDis TisN0M0 acompañado de lumpectomía en casos de grado nuclear bajo o intermedio, tamaño tumoral ≤ 2.5 cm y márgenes quirúrgicos libres de > 3mm. También representa uno de los algoritmos terapéuticos del cáncer de mama T1-3 sin afectación axilar en pacientes seleccionadas de bajo riesgo, tomando los criterios actualizados ASTRO 2017[53] para definir aquellas pacientes “aceptables”.

1.3.4. RESULTADOS DE TÉCNICAS APBI

Los datos obtenidos de los estudios más relevantes sobre APBI se resumen en la [Tabla 8](#), extraída parcialmente de Tom et al. 2019[55].

Tabla 8. Resultados de técnicas APBI				
Técnica	Ensayos aleatorizados	Tamaño muestral	Seguimiento (años)	Recurrencia local
Braquiterapia intersticial	National Institute of Oncology[56]	258	10.2	5.9% APBI vs. 5.1% WBI
	GEC-ESTRO[57]	1,184	5	1.4% APBI vs. 0.9% WBI
	NSABP B-39[58]	4,216	10.2	4.6% APBI vs. 3.9% WBI
3D-CRT	RAPID[59]	2,135	8.6	3.0% APBI vs. 2.8% WBI
	Barcelona[60]	102	5	0% en ambos brazos
	NSABP B-39[58]	4,216	10.2	4.6% APBI vs. 3.9% WBI
IMRT	IMPORT LOW[61]	2,018	6.2	0.5% APBI vs. 1.1% WBI vs. 0.2% SIB
	University of Florence[62]	520	5	1.5% en ambos brazos

APBI: Irradiación parcial acelerada de la mama. **IMRT:** radioterapia de intensidad modulada. **SIB:** boost integrado simultáneo. **WBI:** irradiación completa de la mama.

1.3.5. RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA

La Radioterapia intraoperatoria (RIO) es una técnica que permite administrar durante la intervención quirúrgica una única dosis de radiación dirigida y directa sobre el lecho tumoral. El objetivo es mejorar el control local de la enfermedad y disminuir la toxicidad por la menor irradiación de los tejidos sanos[45].

Al igual que otras técnicas de APBI, la aplicación de RIO en el lecho tumoral se basa en que hasta el 90% de las recurrencias del cáncer de mama se localizan a 1-2 cm del lecho quirúrgico.

A diferencia de otras técnicas de APBI, cuyo tratamiento está centrado en un cuadrante de la mama, el tratamiento con la RIO se administra en el mismo lecho tumoral[63].

Esta técnica ofrece otras ventajas sobre la radioterapia convencional, ya que permite excluir del campo de irradiación tejidos sin afectación tumoral y estructuras sensibles. Presenta una bioequivalencia 2-3 veces superior a la dosis administrada de forma fraccionada convencional. Se elimina la demora entre cirugía y radioterapia, ya que se ha demostrado que un retraso superior a 8 semanas en la administración de la radioterapia tras una CC incrementa el riesgo de recurrencia local a 5 años[64]. Con la RIO, también se asegura que las pacientes completan el tratamiento radioterápico; se ha

descrito que hasta el 21.7% de las pacientes que deben recibir un tratamiento con RTE no acuden a las sesiones fijadas o no completan el tratamiento, asociando un mayor riesgo de recidiva, inferior SG y SLE[65]. Gracias a administrarse en una única dosis, se reducen los tiempos médicos y de tratamiento por paciente, disminuyen los tiempos de espera y el número de visitas. Todo ello mejora la calidad de vida de las enfermas, además de generar un menor impacto psíquico y psicológico.

Se elimina también el riesgo de pérdidas geográficas. Se ha estimado que en el 70% de los casos puede perderse parcialmente el volumen blanco de la radioterapia externa, más aún en el caso de la cirugía oncoplástica. Los clips colocados intraoperatoriamente en la cavidad habitualmente se desplazan, lo que dificulta la definición de la extensión del lecho tumoral para la RTE[66]. En el caso de la cirugía oncoplástica, la movilización del tejido glandular y las cicatrices hacen perder las referencias del lecho tumoral a la hora de administrar la terapia, encontrándose además habitualmente alejadas de su posición inicial [63]. Esto plantea un reto a la hora de administrar una radioterapia externa. Por otro lado, las complicaciones tras esta cirugía pueden impedir la administración de una radioterapia en unos plazos admisibles[63,64]. Sin embargo, la asociación de cirugía oncoplástica y RIO evita estos problemas al irradiarse el lecho antes de ser remodelado, en el mismo acto quirúrgico.

La RIO presenta también una serie de inconvenientes. Se desconoce el estado patológico final de los márgenes de resección, no puede aplicarse en todas las pacientes por la localización tumoral o tamaño mamario y se requiere un equipo multidisciplinar especializado coordinado.

1.3.5.1. RIO: una opción frente a la mastectomía

Se ha postulado que la RIO es una herramienta que permite disminuir el número de mastectomías, principalmente en estas poblaciones: pacientes con un menor ofrecimiento/cumplimiento del tratamiento radioterápico (pacientes ancianas y/o que viven alejadas de centros de radioterapia) y en pacientes que presentan una recidiva y han sido radiadas previamente.

- Las pacientes ancianas

En pacientes ancianas, el cáncer de mama se presupone menos agresivo, principalmente debido a la mayor cantidad de tumores hormono-sensibles. Se observó que omitir la radiación en este grupo afectaba la tasa de recidiva local con escaso efecto de la hormonoterapia (HT) como tratamiento adyuvante; en caso de pacientes ancianas con buen estado general, el riesgo de recidiva local se multiplica por 5, aunque no afecte las cifras de supervivencia[67–69]. En la práctica habitual, se ha observado un menor ofrecimiento de RTE a las pacientes más ancianas[70], optándose por tratamientos más agresivos (mastectomía)[71].

- Distancia a Centros de Radioterapia

Otro factor que contribuye a esta actitud terapéutica es la distancia a los centros de hospitalarios de referencia con Servicios de Oncología Radioterápica. Las tasas de mastectomía en población que reside lejos de estos centros, son mayores frente a aquellas localizadas en proximidad[71–73]. Así, en algunos hospitales se observó que la RIO era empleada especialmente en pacientes más propensas a viajar largas distancias[74].

La RIO puede ganar popularidad en la población anciana rural y resultar una opción terapéutica de gran utilidad en este contexto.

- Enfermedad recurrente

La mastectomía sigue siendo el tratamiento estándar ante la enfermedad local recurrente. Por un lado, la CC no acompañada de radioterapia presenta unas tasas de recidiva inadmisibles (SLE del 52.7% a 5 años)[75], y por otro, se desconoce la toxicidad que puede presentar la RTE en una mama previamente radiada. Ante este problema, se ha propuesto la CC acompañada de APBI como una opción. Se han descrito series retrospectivas de aplicación de RIO en recidivas, presentando tasas muy bajas de toxicidad grave y una recurrencia local del 11% tras 2 años de seguimiento[76] y del 7.9% tras 4.8 años de seguimiento[77].

1.3.5.2. Radiobiología y RIO

El daño por radiación sobre el ADN puede producirse por lesión directa, tras colisión con el ADN, o más frecuentemente por acción indirecta (tras la creación de radicales libres formados al interaccionar con H₂O)[45].

La dosis biológica efectiva representa la dosis calculada requerida para alcanzar cierto nivel de efecto cuando la dosis total se administra en muy pequeñas fracciones. Los factores que la determinan son la calidad de radiación, dosis de radiación, número de sesiones, dosis total y sistema biológico.

Se estima que una dosis de RIO presenta una efectividad biológica equivalente a la administración convencional de una dosis de radioterapia externa fraccionada de 2 a 3 veces superior, es decir, una dosis de 20Gy de RIO equivale a la administración de 40-60Gy de forma convencional.

1.3.5.3. Modalidades de RIO

Se puede aplicar como modalidad única de tratamiento o como “boost”, refuerzo o sobreimpresión del tratamiento convencional de RTE.

Dependiendo del equipo de radiación empleado, existen dos posibilidades:

- Irradiación con transporte del paciente: uso de aceleradores fijos localizados en búnquers o salas blindadas de radioterapia.
- Irradiación sin transporte del paciente: empleando aceleradores portátiles en un quirófano normal.

Dependiendo de la técnica y fuente de energía empleada se distinguen otras dos posibilidades:

- RIO: emplea como fuente de energía rayos X de 50kV. Se lleva a cabo una CC con aplicación posterior del dispositivo sobre la cavidad quirúrgica. Se aplican 20Gy en una única dosis. El dispositivo mayormente empleado es Intrabeam® (aprobado por la FDA en 1999).
- RIOe: emplea como fuente de energía haces de electrones de 3-10MeV. Se administra una dosis de 21Gy. Los dispositivos empleados son Liac®, Mobetron®, Novac-7® o Elekta SL.

En la [Tabla 9](#), se recogen las principales características de los dispositivos aprobados por la FDA y la CE (*Conformité Européene – European Conformity*) para su uso como RIO.

Tabla 9. Dispositivos aprobados para Radioterapia intraoperatoria (extraído de Esposito E 2015[63])						
Dispositivo	Fuente	Dosis en superficie (Gy)	Dosis a 1cm de profundidad	Aplicador	Tiempo de tratamiento (min)	Tiempo añadido a la cirugía (min)
Novac7	Electrones a 3-9 MeV	21	3 MeV	Tubo Perspex	2	30-45
Mobetron	Electrones a 4-12 MeV	15-16.8	4-6 MeV	Tubo sólido	2	30-45
Intrabeam	50-kV rayos-X	20	5-6	Esfera sólida	20-45	30-45
Xoft eBx	50-kV rayos-X	20	9-10	Catéter balón	17-26	30-50
HDR	192Ir	18	<10	H.A.M. disco Silastic	20-40	Hasta 60

HDR : high-dose-rate

1.3.5.4. Bases de la RIO como Monoterapia: estudios ELIOT, TARGIT y otros

- Estudio ELIOT

El Dr. Veronesi ha sido un autor fundamental en el desarrollo y publicación de artículos sobre RIO empleando fuentes de electrones. Uno de los primeros artículos con gran relevancia fue una serie de 1822 pacientes tratadas con RIOe en el 2010[78]. A posteriori, Leonardi M et al. categorizó estas pacientes tratadas en 3 subgrupos, de acuerdo con la clasificación ASTRO[79] y GEC-ESTRO[80]. La recurrencia local a 5 años resultó, según la clasificación ASTRO: 1.5% en grupo “adecuado (suitable)”, 4.4% “con riesgo (cautionary)” y 8.8% “no adecuado (unsuitable)”. Según la clasificación GEC-ESTRO, la recurrencia a 5 años fue: 1.9% bajo riesgo, 7.4% riesgo medio y 7.7% riesgo alto. El alto riesgo de recurrencia de los grupos bajo y medio de la GEC-ESTRO podrían explicarse por la diferencia de criterios de selección empleados por cada sociedad [63].

Fue en 2013 cuando Veronesi publicó el estudio crucial: ELIOT[81]. Se trata de un estudio prospectivo unicéntrico randomizado fase III de equivalencia iniciado en noviembre del año 2000. El objetivo era comparar la aplicación de 21Gy en una única dosis de RIOe empleando la técnica ELIOT frente al tratamiento convencional RTE ([Tabla 10](#)).

Se emplearon los aceleradores lineales de electrones Liac® y Novac7®. Son dispositivos móviles que pueden ser empleados en salas no blindadas. Liberan electrones a 4 energías diferentes: 3, 5, 7 y 9 MeV. La dosis media en la superficie es de 19.87Gy. Al administrar la terapia, el tejido mamario debe ser liberado de la piel que recubre y del músculo pectoral. Se coloca un disco de aluminio-plomado sobre la superficie del músculo pectoral mayor para prevenir la irradiación de estructuras intratorácicas. Una importante desventaja de esta técnica es la necesidad de movilizar el sobrante tejido mamario para la colocación del disco[63]. La mama liberada es suturada temporalmente sobre el disco metálico. El tiempo completo de irradiación es de 2 minutos, pero añade de 30-45 minutos de procedimiento quirúrgico.

En el estudio ELIOT[81], la recurrencia local del grupo radioterapia intraoperatoria no debía superar el 7.5% a 5 años para considerar ambas técnicas equivalentes. Se incluyeron pacientes con edades comprendidas entre 48-75 años, tumores ductales y lobulillares, T1-2, ≤ 2.5 cm con indicación para CC.

Un total de 1305 pacientes fueron randomizadas. En el ensayo se decidió complementar con 25 sesiones de RTE únicamente en aquellos pacientes del grupo ELIOT que tuviesen más de 4 ganglios afectados en la anatomía patológica definitiva. Por tanto, aquellas pacientes del grupo ELIOT con márgenes inferiores a 1mm, componente de carcinoma ductal in situ (CDi) extenso, CLI ó 1-3 ganglios afectados no recibieron RTE.

Las pacientes que recibieron RIOe fueron 651. La tasa de recurrencia local a 5 años fue del 4.4% en el brazo ELIOT frente al 0.4% en el brazo RTE ($p=0.0001$), tras un

seguimiento de 5.8 años. La supervivencia a 5 años fue del 96.8% y 96.9% respectivamente ($p=0.59$).

El riesgo de recurrencia local a 5 años en pacientes con al menos, un factor desfavorable, fue del 11.3% frente al 1.5% en aquellas que no los presentaron ($p<0.0001$). Los factores desfavorables hallados fueron lesiones superiores a 2cm, con 4 o más ganglios afectos, tumores poco diferenciados (grado 3) y receptores hormonales negativos. El 8.1% (53 de 651 pacientes) presentó CLI, lo cual es criterio de exclusión habitual para las técnicas de APBI. La gran diferencia de recurrencia local en los grupos de bajo y alto riesgo, hace considerar su aplicación únicamente en pacientes cuidadosamente seleccionadas. Las complicaciones de la técnica se desarrollarán posteriormente.

- Otros estudios RIOe

En la [Tabla 10](#) se recogen los principales estudios (ensayos clínicos y series de casos) en los que se ha empleado una fuente de electrones como radioterapia intraoperatoria.

Cabe mencionar otro dispositivo de RIOe empleado en varios artículos, Mobetron®, otro acelerador lineal de electrones capaz de emitir haces a 4, 6, 9 y 12MeV, con una profundidad que oscila entre 1-4cm. El tiempo total de irradiación es de 2 min[63].

Destaca la serie de Petit J et al. 2009[82] por el número de pacientes, aunque se trata de pacientes tratadas con mastectomía ahorradora de piel y pezón. Por ello, resulta difícil extrapolar los resultados oncológicos a una CC. En cuanto a series de CC y RIOe destacan los estudios de Cedolini C et al. 2014[83], Gondim G et al. 2019[84] y Frasson A et al. 2019[85], con un seguimiento de 5.8, 6.9 y 10 años. La recurrencia local es del 2%, 5.4% y 17.6% respectivamente. En la serie de Frasson, el 13.9% de los casos presentó CLI, 11.7% de los tumores fueron Her2(+) y 7.3% triples negativos, el 3% presentó un tumor >3cm, y el 83.6% no tuvo afectación ganglionar axilar. Los autores concluyen que la alta recurrencia local puede estar en relación con las características de sus pacientes, como edad avanzada, tamaño tumoral, afectación ganglionar y cáncer de mama previo. Describe los porcentajes de eventos oncológicos en función a afectación ganglionar, tamaño tumoral y presencia o no de receptores hormonales sin realizar un análisis estadístico al respecto. Tampoco describe el porcentaje de pacientes con cáncer de mama previo, el porcentaje de tumores > de 3cm es únicamente del 3%, la ausencia de afectación ganglionar es muy similar a la del estudio TARGIT-A[86] (84%, se desarrollará posteriormente) y la edad avanzada es un criterio favorable para poder aplicar la RIO. Por tanto, se trata de conclusiones cuestionables. Remarca una SG a 10 años del 82.8%.

- **Otros estudios RIO** ([Tabla 11](#))

Algunos estudios recientes no describen el dispositivo empleado o agrupan pacientes tratadas con ambas fuentes de energía. La serie de cohortes comparadas descrita por Crown A et al. 2017[87] destaca por la descripción de la asociación de RIO y cirugía oncológica en 162 pacientes, aunque no se notifican resultados oncológicos. El estudio de Lei J et al. 2020[88] compara 686 pacientes tratadas con RIO frente a 2744 tratadas con RTE extraídas de la base de datos SEER 18 (*Surveillance, epidemiology, and end results*), con seguimiento de 1.2 años, y describe una mayor mortalidad global y específica del tratamiento con RTE convencional.

Tabla 10. RIOe Monoterapia (ELECTRONES)

Estudio	Tipo de estudio	Centros	N Ψ	Tamaño tumoral (cm/T)	Estado ganglionar	Otros criterios	Edad media (años)	Dosis (Gy)	Dispositivo	RTE adyuv (%)	Seguimiento (años)	Recurrencia local (%) (§)	Recurrencia regional/ganglionar (%) (§)	Metástasis (%) (§)	Supervivencia (%) / (n° años) (§)	Mortalidad total (%) / específica (%) (§)
Petit J 2009[82]	Serie casos comp	1	1001	Tis, 1-3	N0-2	NSM	46	16	- (MeV)	-	1.7	ELIOT: 1.6 RTE: 0.5	-	ELIOT: 3.5 RTE: 4	-	ELIOT: 0.5 RTE: 0
Veronesi U 2010[78]	Serie casos	1	1822	<2.5	-	Uc	58	16-21	Novac7, Liac	0	3	2.3 (3)	1 (3)	1.4 (3)	SG:89.7 / (10) SLE: 94.6 (10)	2.5 / (1.5)
Leonardi M 2013[80]*			Candidatos: 573	≤ 3 (100%)	pN0 (100%)	>50a (100%) CDI (90.2%)						1.9	2.2	1.4	SG:98.6 SLE: 90.8	
			Posible: 468	≤ 3 (100%)	pN0 (57.5%)	>50a (54.9%) CDI (67.7%)						7.4	0.7	1.7	SG:97 SLE: 85.9	
			Contraindic:767	≤ 3 (95.3%)	\geq pN2a (33.2%)	>50a (71.2%) CDI (82.7%)						7.7	1.3	3.9	SG:94.4 SLE: 81.5	
Carvalho B 2011[89]	Serie casos comp	1	30 (60)	≤ 3	-	$\geq 45a$	64.1	21	Philips SL75/10	-	2	-	-	-	-	-
Rampinelli C 2011[90]	Serie casos comp	1	95 (178)	<2.5	-		62.4	21	Liac	-	1	-	-	-	-	-
Intra M 2011[91]	Serie casos	1	43	T1-2	-	RT previa por linfoma	46	17-21	Novac7, Liac	-	4.3	9 (4.3)		7	-	9 / (7)
Maluta S 2012[92]	Fase 2	1	226	≤ 3	N0-2	$\geq 50a$, RH+, Uc, CDI y variantes	63	21	Mobetron	0	3.8	0	0.4 (2)	0	SG:100	0 / 0
Zhou S 2012[93]	Cohortes	1	72 (143)	≤ 2.5	cN0	$\geq 40a$	-	19-21	VarianClinic23EX	-	2.7	RIO: 2.8 RTE: 1.4	-	RIO: 2.8 RTE: 2.8	-	RIO: 1.4 RTE: 0
Veronesi U 2013 (ELIOT)[81]	Fase 3	1	1.305	≤ 2.5	N0-2	≥ 48 y <75 a, CDI Uf, CLI <2.5cm	57	21	Novac7	4	5.8	4.4 vs 0.4 (5)	1.0 vs 0.3 (5)	5.1 vs 4.8 (5)	SG:96.8 / (5)	3.2 / 2.1 vs 3.1 / 2.0
Vanderwalde N 2013 [94]	Fase 2	1	53	≤ 3	cN0		63	15	Mobetron	-	3.4	15.1 (6)	2	2	SG:94	5.7 / 0
Lemanski C 2013[95]	Fase 2	1	42	≤ 2	pN0	$\geq 65a$. CDI. RH+.	72	23	Saturne 43, Varian		6	7.1			SG:100 (6) SLE: 92.7 (5)	
Philipsson C 2014[96]	Fase 2	1	200	≤ 2	pN0	$\geq 40a$. CDI o variantes. Margen $\geq 1mm$	61	21	Mobetron		1.9	0.5	0	0	SG:98.9 SLE: 97.6	1 / 0
Hanna SA 2014[97]	Fase 2	1	152	<3	cN0	>40a.	58.3	21	LINAC		4.2	3.7 (5)			SG:97.8 SLE: 92.5	2 / 1.3
Cedolini C 2014[83]	Fase 2	1	73	<3	pN0-N1mi	18-80a. CDI. Margen >5mm	63.6	21	Liac	-	5.8	2 (6)		1.3	SG:98.7	1.3 / 1.3

RIO: radioterapia intraoperatoria. RTE: radioterapia externa convencional. RH: receptores hormonales. CDI: carcinoma ductal infiltrante. CLI: carcinoma lobulillar infiltrante. A: años. Margen: margen tumoral en pieza anatomopatológica definitiva. SG: supervivencia global. SLE: supervivencia libre de enfermedad. -: dato no especificado. Uc: unicéntrico. Uf: unifocal. NSM: mastectomía ahorradora de piel y pezón. Ψ : n° de pacientes RIO (n° total de pacientes incluidos en el estudio) (§): incluido entre paréntesis el número de años a riesgo del evento correspondiente. * Estudio realizado con datos obtenidos de Veronesi U 2010[78] agrupando los pacientes por categorías GEC-ESTRO. ¶ : datos exclusivamente de pacientes "suitable" para terapia RIO.

Tabla 10. RIOe Monoterapia (ELECTRONES) (continuación)

Estudio	Tipo de estudio	Centros	N Ψ	Tamaño tumoral (cm/T)	Estado ganglionar	Otros criterios	Edad media (años)	Dosis (Gy)	Dispositivo	RTE adyuv (%)	Seguimiento (años)	Recurrencia local (%) (⊗)	Recurrencia regional/ganglionar (%) (⊗)	Metástasis (%) (⊗)	Supervivencia (%) / (n° años) (⊗)	Mortalidad total (%) / específica (%) (⊗)
Cedolini C 2014[83]	Fase 2	1	73	<3	pN0-N1mi	18-80a. CDI. Margen >5mm	63.6	21	Liac	-	5.8	2 (6)		1.3	SG:98.7	1.3 / 1.3
Wang X 2015[98]	Fase 2	1	36	<3	pN0-N1		46.9	20	Mobetron		4.3	4		0		0 / 0
Kawamura M 2015[99]	Fase 1-2	1	32	<2.5	pN0	>50a, Margen (-).	65	19-21	Mobetron	-	6	0	0	0	SG:100	0 / 0
Takanen S 2017[100]✎	Serie retros	1	298 (758)	≤2	pN0-N1mi	>50a. RH+. Ki67≤20%. G1-2. CDI.		21	Novac 7		5.2	2	0.7	0.3	SG:96.3	
Jacobs D 2018[101]	Serie casos comp	2	267 (473)	≤3	cN0	≥60a.	67	23.3	Mobetron	-	0.3	-	-	-	-	-
Sorrentino L 2018[102]	Serie casos comp	1	140 (360)	≤3	pN0	≥50a. CDI	68.5	21	Liac, SIT	-	2.2	RIO: 2.1 RTE: 0.5		RIO: 2.1 RTE: 3.2		RIO: 0.7 RTE: 0.5
Avci G 2019[103]	Serie casos	1	21	≤2	pN0	>50a,Uf, RH+, G1-2	64	21	Mobetron	-	3	0	0	0	-	4.7 / 0
Sawaki M 2019[104]	Serie casos	3	129 (142)	<2.5	N0	>50a. Margen (-). >1cm	63.6	21	Mobetron	-	5	3.1	-	-	-	-
Frasson A 2019[85]	Serie casos	1	75	<2.5	-	>44a.	65.8	21	Philips SL75-10	-	10	17.6	2.9	5.9	SG:82.8 (10)	-
Gondim G 2019[84]	Serie casos	1	147	≤3	N0-1	CDI y variantes	59	21	2100 Varian	-	6.9	5.4	-	-	SG:95.1 (6.9)	-

RIO: radioterapia intraoperatoria. RTE: radioterapia externa convencional. RH: receptores hormonales. CDI: carcinoma ductal infiltrante. CLI: carcinoma lobulillar infiltrante. A: años. Margen: margen tumoral en pieza anatomopatológica definitiva. SG: supervivencia global. SLE: supervivencia libre de enfermedad. -: dato no especificado.Uc: unicéntrico. Uf: unifocal. NSM: mastectomía ahorradora de piel y pezón. Ψ : n° de pacientes RIO (n° total de pacientes incluidos en el estudio) (⊗): incluido entre paréntesis el número de años a riesgo del evento correspondiente

* Estudio realizado con datos obtenidos de Veronesi U 2010[78] agrupando los pacientes por categorías GEC-ESTRO. ✎: datos exclusivamente de pacientes "suitable" para terapia RIO.

Tabla 11. RIO Monoterapia (No especificado/mezcla)*

Artículos	Tipo de estudio	Centros	N Ψ	Tamaño tumoral (cm)	Estado ganglionar	Otros criterios	Edad media (años)	Dosis (Gy)	Dispositivo	RTE adyuv (%)	Seguimiento (años)	Recurrencia local (%)	Recurrencia regional/ganglionar (%)	Metástasis (%)	Supervivencia (%) / (n° años)	Mortalidad total (%) / específica (%)
Lei J 2020[88]	Cohortes retros	SEER database	686 (3430)	≤T2	N0	CDI, CLI	-	-	-		1.2					1.9 / 0.4 vs. 2.6 / 1
Lemanski C 2020[105]	Cohorte prosp	1	200	≤2	cN0	CDI, RE+, No ILV. No G3.	68	20	Saturne 43,Varian / Intrabeam	8	4.5	2.5	-	-	SG: 95.8 SLE: 95.2 (5)	3.5
Crown A 2017[87]	Serie casos comp	1	162 (453)	<3	cN0	Cirugía oncolástica. No ILV	62.7	-	-		0.5	-	-	-		-

*Estudios que no especifican fuente de radiación empleada/combinación de fuentes. RTE: radioterapia externa convencional. Ψ : n° de pacientes RIO (n° total de pacientes incluidos en el estudio)

SEER database: surveillance, epidemiology, and end results (SEER 18) database. CDI: carcinoma ductal infiltrante. CLI: carcinoma lobulillar infiltrante. ILV: invasión linfovascular. -: dato no especificado. RE: receptores estrogénicos.

- Estudio TARGIT-A

El estudio TARGIT-A[86] es un ensayo multicéntrico prospectivo fase III de no inferioridad desarrollado entre marzo del año 2000 hasta junio del 2012. Empleó el sistema Intrabeam® (Carl Zeiss, Oberkochen, Alemania) (*Figura 6*), un dispositivo con fuente de rayos X de baja energía (50kVp). Participaron un total de 3451 pacientes procedentes de 33 centros de 11 países. Se estableció un margen de no-inferioridad de recurrencia local del 2.5%.



Figura 6. Dispositivo Intrabeam. Imagen tomada en Hospital Universitario Dr. Negrín (Las Palmas de Gran Canaria)

Las pacientes fueron aleatorizadas a recibir un régimen estándar de RTE (40-56Gy en 15-25 sesiones) tras la cirugía o a recibir una única dosis de RIO (grupo TARGIT). La aleatorización se realizó antes de la cirugía (grupo prepatológico, que recibió la RIO en el mismo acto que la cirugía conservadora) o tras la cirugía (grupo postpatológico, la RIO se administró pasadas unas semanas reabriendo la herida).

Se permitió la administración adicional de radioterapia externa si se habían detectado factores de alto riesgo en el resultado anatomopatológico definitivo (márgenes inferiores a 1mm, extenso componente de CDis, CLI o 1-3 ganglios afectados). Esta terapia consistió en 15-25 sesiones adicionales.

Cada centro estableció una política propia de RTE (habitualmente 40-56Gy) con o sin un boost de 10-16Gy, tanto en el brazo RTE como dosis adicional en el grupo TARGIT.

Se aplicó una dosis de 20Gy en el lecho tumoral durante un tiempo que oscilaba entre 20 y 45min, en dependencia del tamaño del aplicador. Se seleccionaron pacientes con edades superiores a 45 años, con tumores clínicos T1-2, ≤ 3.5 cm, N0-1.

Los primeros resultados fueron publicados en junio del año 2010[106]. Con un seguimiento medio de 25 meses y 2232 pacientes, la tasa de recurrencia local fue del

1.2% en el grupo TARGIT frente a 1% del grupo RTE ($p=0.41$). Esta publicación fue criticada por el reducido periodo de seguimiento, dado que menos del 20% de las pacientes presentaron un seguimiento superior a 4 años[107].

En 2014 se publicaron los nuevos resultados[86], que fueron posteriormente ampliados en 2016[108]. Se incluyeron 3451 pacientes, con un seguimiento medio de 29 meses. El 17.7% (611 pacientes) alcanzaron un seguimiento de 5 años. Un total de 15.2% de los pacientes del grupo TARGIT recibió radioterapia externa adicional.

El riesgo de recurrencia local estimado a 5 años en el grupo TARGIT fue del 3.3% frente a 1.3% del grupo RTE ($p=0.042$). Se respetó el margen de no-inferioridad tanto en los resultados globales como en el grupo TARGIT-prepatológico (RIO 2.1% frente RTE 1.1%; $p=0.31$). No así en el grupo postpatológico, en el que la diferencia entre ambos grupos superó el 2.5% (RIO 5.4% frente a RTE 1.7; $p=0.069$). El autor argumenta la diferencia basándose en que en el grupo postpatológico, se pierde el efecto positivo sobre el “microambiente” en el lecho tumoral. Se ha criticado el escaso seguimiento medio (29 meses), especialmente cuando el 90% de las pacientes presentaron tumores con receptores hormonales positivos, que por tanto presentan riesgo de recurrencia a más largo plazo[109].

La mortalidad por cáncer de mama fue del 2.6% en el brazo TARGIT frente al 1.9% para RTE ($p=0.56$). No obstante, la mortalidad no atribuible al cáncer fue del 1.4% en el brazo TARGIT frente al 3.5% ($p=0.0086$), significativamente inferior; ello se atribuye a una menor tasa de muertes por eventos cardiovasculares y segundos tumores. La mortalidad global fue del 3.9% para brazo TARGIT frente 5.3% para RTE ($p=0.099$). La SG y la mortalidad por cáncer no fueron “endpoints” inicialmente; sin existir una explicación biológica de la reducción en la mortalidad por otras causas distintas al cáncer de mama, resulta aventurado sugerir que el tratamiento TARGIT presenta mejores resultados en este aspecto[63].

Concluye que la CC acompañada de RIO puede ser aplicada en pacientes cuidadosamente seleccionadas, siendo ésta una alternativa al tratamiento con RTE.

Recientemente han sido publicados los resultados de la cohorte post-pathology con una mediana de 9 años de seguimiento[110]. Se ha mantenido el objetivo de demostrar la no-inferioridad de esta técnica frente a RTE con un margen de recurrencia local a 5 años del 2.5%. Describe una recurrencia local de 3.96% para el grupo RIO y 1.05% para el grupo RTE, sin diferencias en la supervivencia libre de recurrencia local o SG, en comparación con el riesgo de recurrencia a 5 años estimado en el artículo previo[108] de 5.4% y 1.7% respectivamente.

En la [Tabla 12](#) se resumen los datos globales y agrupados por grupos. Las complicaciones de la técnica se desarrollarán posteriormente.

- **Otros estudios con fotones y otras técnicas intraoperatorias** ([Tabla 12](#))

La práctica totalidad de estudios de RIO con fotones emplean el dispositivo Intrabeam. Excluyendo el estudio TARGIT-A[86], el resto de estudios son series de casos, series de casos comparadas o cohortes del propio TARGIT-A.

En cuanto al seguimiento, destaca el estudio de Abo-Madyan Y et al. 2019[111] que describe los resultados de una serie seleccionada de TARGIT-A con 8.5 años de seguimiento. Compara un brazo A de 90 pacientes RIO frente a un brazo B de 90 pacientes RTE. Describe un caso de recurrencia en cada brazo, aunque sorprendentemente concluye una recurrencia local a 5 años del 0% en brazo A y 1.1% en brazo B. Independientemente de ello, cabe resaltar la baja recurrencia local, probablemente debida a una selección estricta de pacientes adecuados para la terapia.

El estudio TARGIT-R[112] es un estudio retrospectivo multicéntrico norteamericano del que cabe resaltar la diferencia en la recurrencia local entre los grupos pre y post-pathology: 2.4% frente a 6.6% a 1.9 años de seguimiento.

Entre las pocas excepciones al dispositivo Intrabeam, el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MKSCC) ha desarrollado su propio método de RIO empleando un dispositivo de alta dosis. Se trata de un dispositivo portátil cuya fuente es Iridio 192, administrando la radioterapia en el lecho tumoral mediante el aplicador Harrison-Anderson-Mick (H.A.M.). Las salas donde se emplea deben estar plomadas. Existen varios tamaños para poder adaptar al lecho tumoral de una forma adecuada. La radiación se administra a lo largo de los catéteres, por lo que alcanza el parénquima mamario pero también piel y músculo pectoral (menos de 10Gy). La duración del tratamiento es de 20-40min. La dosis de radiación a 1cm del aplicador es de 18Gy. La dosis inicial de 20Gy se modificó por las altas tasas de complicaciones estéticas.

Una ventaja de la técnica es la flexibilidad y adaptabilidad del aplicador, en comparación con los dispositivos rígidos de RIOe o algunos dispositivos de rayos X de baja energía. Entre las desventajas destacan la necesidad de disponer de una sala plomada y la ausencia de personal durante la administración de la terapia en la sala.

Tabla 12. RIO Monoterapia FOTONES

Artículos	Tipo de estudio	Centros	N [¶]	Tamaño tumoral (cm) / T	Estado ganglionar	Otros criterios	Edad media (años)	Dosis (Gy)	Dispositivo	RTE adyuv (%)	Seguimiento (años)	Recurrencia local (%) (⌚)	Recurrencia regional/ganglionar (%) (⌚)	Metástasis (%) (⌚)	Supervivencia global (%) / (nº años) (⌚)	Mortalidad total (%) / específica (%) (⌚)
TARGIT-A. Vaidya JS 2016[108]	Fase 3	33	1.679 (3,451)	≤3.5	cN0-1	≥45 años, CDI, M0, Uf, CDis<25%	63	20	Intrabeam	15.2	2.4	3.3 vs 1.3 (5)	4.9 vs 4.4		SG: 96.1 SLE: 77.7 (10) vs. 71.5 (10)	3.9 / 2.6 vs 5.3 / 1.9
TARGIT-A prepathology			21.6							2.1 vs 1.1 (5)		4.8 vs 4.7	SLE: 81.3 (10) vs 71.2 (10)	4.6 / 3.3 vs 6.9 / 2.7		
TARGIT-A postpathology			3.6							5.4 vs. 1.7 (5)		5.2 vs 3.7		2.8 / 1.2 vs 2.3 / 0.5		
Vaidya JS 2020[110]	Fase 3	28	581 (1,153)				63	20	Intrabeam	-	9	4 vs. 1 (5)			SG: RIO 88.6 (10) RTE: 87.7	- / RIO: 3.8. RTE: 3.5 (10)
MSKCC 2008[113]	Piloto	1	52	≤2	N0		76	18-20	H.A.M.		5.8	7.7			OS: 86	
Andersen K 2012[114]	Cohortes retros	DBCg database	126 (238)	T1	pN0, N0(i+), N1mi	>50a. RH+. Postmenopausia	64.7	20	Intrabeam	-	1.4	-	-	-	-	-
Rivera R 2012[115]	Serie casos comp	1	14 (30)	≤3.5	N0-1	≥45a, Uf, CDI, ≤3.5cm, N0-1, M0, CDis<25%	58	20	Intrabeam	-	4	-	-	-	-	-
Sperk E 2012[116]	Fase 3	1	109 (305)	<3.5	N0-1		64	20	Intrabeam		3.3	RIO: 0 RTE: 0 (3.3)		RIO: 3.7 RTE: 1.8	SG RIO: 100 / (3)	
Engel D 2013[117]	Serie retros comp	1	48	T1	-	CDis	65	20	Intrabeam	-	4.3	-	-	-	-	-
Welzel G 2013[118]	Cohortes transversal	1	123 (230)	<2	N0-1		64.7	20	Intrabeam		2.7	-	-	-	-	-
Abbott A 2015[119]	Serie retros	1	100	≤3	cN0	≥50a. CDI o carcinoma. Margen >5mm	71	20	Intrabeam	17	2	2	-	-	-	-
Rivera R 2016[120]	Serie casos	1	35	≤4		CDis	57	20	Intrabeam	14.3	3	5.7		0		0
Zur M 2016[121]	Serie casos	1	395	<2	cN0	>60a.	-	20	Intrabeam	-	1	-	-	-	-	-
TARGIT R. Valente S 2016[112]	Serie retros	19	935	-	-		66.8	20	Intrabeam		1.9	2.3	0.2	0.3		1.6 / 0.1
TARGIT-R prepathology			2.4													
TARGIT-R postpathology			6.6													
Fdez-Carrión 2016[122]	Serie casos	1	86	≤3	cN0	≥45 años, CDI, RH+	64	20	Intrabeam	26	1	0	0			0
Rakhra A 2017[123]	Serie retros	1	116	T1	-	≥50a. G1-2. RH+. CDI o variantes. Uf, Uc.	68	20	Intrabeam	13	3.3	0.9	-	-	-	-
Key S 2017 [124]	Serie casos	1	71	≤3	pN0	≥50a. G1-2. Margen ≥2mm. CDI o variantes. Uf/UcKi67<30%	69	20	Intrabeam	42	3.2	0		0	SG: 98 (3)	

RIO: radioterapia intraoperatoria. **RTE:** radioterapia externa convencional. **RH:** receptores hormonales. **CDI:** carcinoma ductal infiltrante. **CDis:** carcinoma ductal in situ. **ILV:** invasión linfovascular. **A:** años. **Margen:** margen tumoral en pieza anatomopatológica definitiva. **Uf:** unifocal. **Uc:** unicéntrico. **EIC:** extensión de componente in situ. **SG:** supervivencia global. **SLE:** supervivencia libre de enfermedad. -: dato no especificado. **H.A.M.:** Harrison-Anderson-Mick aplicador high-dose-rate. **MSKCC:** Memorial Sloane-Kettering Cancer Center. **DBCg:** Danish Breast Cancer Cooperative Group. **¶:** nº de pacientes RIO (nº total de pacientes incluidos en el estudio). (⌚): incluido entre paréntesis el número de años a riesgo del evento correspondiente

Tabla 12. RIO Monoterapia FOTONES (continuación)

Artículos	Tipo de estudio	Centros	N [Ⓟ]	Tamaño tumoral (cm) / T	Estado ganglionar	Otros criterios	Edad media (años)	Dosis (Gy)	Dispositivo	RTE adyuv (%)	Seguimiento (años)	Recurrencia local (%) (Ⓢ)	Recurrencia regional / ganglionar (%) (Ⓢ)	Metástasis (%) (Ⓢ)	Supervivencia global (%) / (n° años) (Ⓢ)	Mortalidad total (%) / específica (%) (Ⓢ)
Sosin M 2018[125]	Serie casos	1	49	<2	N0	≥50a. CDI. No ILV. RH+. Unifocal.	64.5	20	Intrabeam	18.4	2	0				
Barrou J 2018[126]	Serie retros	1	280	<2	N0	≥55a. Menopausia. CDI. RH+.	68	20	Intrabeam	45.7	2.8	1.1		0.7		
Lorenzen A 2018[74]	Serie retros comp	1	117 (308)	≤3.5(CDI) ≤3(CDis)	cN0	≥50a. CDI o CDis. RH+.	65.6		Intrabeam	9.4	2.7	RIO: 0.8 RTE: 2.1		RIO: 0.8 RTE: 1		RIO: 1.7 RTE: 3.1
Mi Y 2019[127]	Serie retros	1	77	≤3	cN0	>45a.	58	20	Intrabeam	6.5	3.3	2.6		0		2.6 / 0
Obi E 2019[128]	Serie retros	1	201			CDI, CDis	71	20	Intrabeam		1.9	2		0.5		
Abo-Madyan Y 2019[111]	Cohorte TARGIT-A	1	90 (184)	≤2	cN0	≥50a. CDis<25%	64	20	Intrabeam	42	8.5	1		3.4 (5)	SG: RIO: 94.4 (5) RTE: 93.3 (5)	RIO: 13 / 4.4 RTE: 12.2 / 5.5
Chin C 2019[129]	Serie retros	1	61			≥50a. CDis	63	20	Intrabeam	11.5	2.2	4.9				
Melnik I 2019[130]	Serie casos retros	1	158	<3	-	>60a. Uf. RH+.	68	20	Intrabeam	14	2.5	0.6	0	0		

RIO: radioterapia intraoperatoria. **RTE:** radioterapia externa convencional. **RH:** receptores hormonales. **CDI:** carcinoma ductal infiltrante. **CDis:** carcinoma ductal in situ. **ILV:** invasión linfovascular. **A:** años. **Margen:** margen tumoral en pieza anatomopatológica definitiva. **Uf:** unifocal. **Uc:** unicéntrico. **EIC:** extensión de componente in situ. **SG:** supervivencia global. **SLE:** supervivencia libre de enfermedad. **-:** dato no especificado. **H.A.M.:** Harrison-Anderson-Mick aplicador high-dose-rate. **MSKCC:** Memorial Sloane-Kettering Cancer Center. **DBCG:** Danish Breast Cancer Cooperative Group. **Ⓟ:** n° de pacientes RIO (n° total de pacientes incluidos en el estudio). **Ⓢ:** incluido entre paréntesis el número de años a riesgo del evento correspondiente

1.3.5.5. El dispositivo Axxent Xoфт®

Se trata de un dispositivo portátil cuya fuente de energía son Rayos X; fue aprobado por la FDA en enero de 2006 para el tratamiento del cáncer de mama [131]. Dispone de un balón aplicador, semejante al empleado por Mammosite™[132], con la gran diferencia que Axxent Xoфт® es electrónico y Mammosite emplea Iridio-192 como fuente de energía. Al tratarse de un dispositivo electrónico, los fotones se producen de forma artificial mediante el impacto de un haz de electrones acelerados sobre un ánodo, como en un tubo de rayos X convencional, pero construido “en miniatura”. La cobertura de los tejidos diana es similar entre ambos dispositivos. Sin embargo, la radiación a tejidos normales es inferior con Axxent Xoфт, disminuyendo la toxicidad en órganos y tejidos colindantes (*Figura 7*). La energía depositada disminuye más rápidamente con la distancia empleando Axxent que Mammosite.

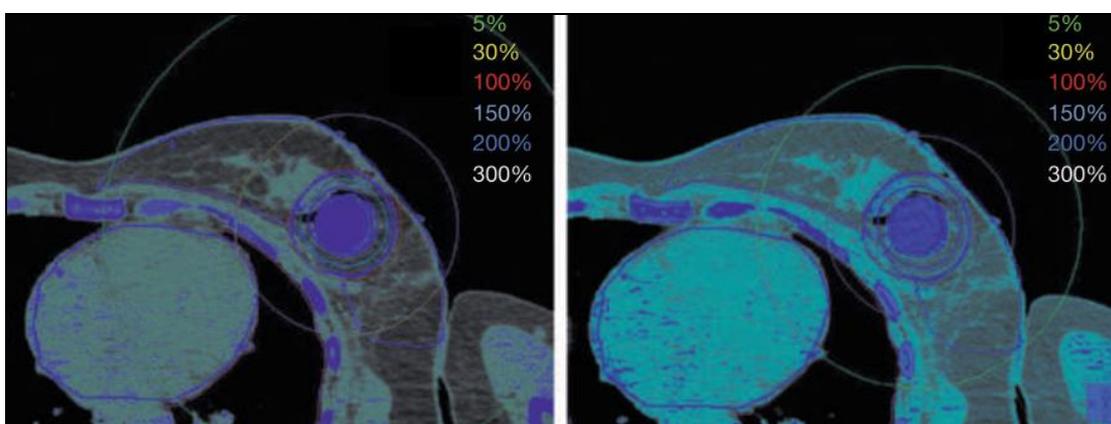


Figura 7. Imagen tomada de Dickler A et al. 2009[133]. Se muestra la distribución de dosis de radiación con los dispositivos MammoSite (izquierda) y Axxent Xoфт® (derecha).

Inicialmente, se aplicó como braquiterapia[131]. Su primer uso como RIO fue descrito en 2009[132]. El equipo consta de una fuente de rayos X conectada a un controlador compacto y portátil.

- El **controlador**: regula la entrega de dosis. En su interior se encuentra un generador de alta tensión que alimenta la fuente para la producción de rayos X. En el brazo hay un dispositivo aplicador sobre el que se coloca la fuente radiactiva; es móvil por pasos de 0.5 en 0.5cm, lo que permite el desplazamiento de la fuente para una mejor conformación de la dosis a la zona de tratamiento. La correcta colocación se comprueba por un conector localizado en el extremo. La fuente es así capaz de desplazarse a través del catéter del aplicador. Las posiciones de parada de la fuente y los tiempos de irradiación son manejados mediante el software.

Posee integrada una cámara de ionización conectada a un electrómetro. Su función es medir la dosis impartida por la fuente antes de cada tratamiento, y calcular un factor de corrección que se aplicará en el momento sobre los tiempos

de irradiación. Así se asegura la aplicación de la dosis exacta prescrita en cada irradiación, minimizando variaciones introducidas por el estado de la fuente (oscilaciones en la alta tensión, temperatura, envejecimiento,...).

En un lateral se localiza el sistema de refrigeración de la fuente, que incluye bolsa con suero estéril, sensor de flujo y bomba impulsora. El software para aplicación del tratamiento tiene una secuencia de acciones previas a la irradiación, encontrándose entre ellas la comprobación del correcto funcionamiento de la bomba impulsora y circulación de suero sin fugas.

- La **fente radiactiva** (*Figura 8*): consiste en un catéter flexible de 25 ó 50cm de longitud, en cuyo extremo se encuentra un microtubo de rayos X que proporciona la radiación. Contiene un circuito de circulación de agua en contacto con el ánodo, que permite la rápida disipación del calor y trabajar con una alta tasa de dosis. En caso de interrumpirse el flujo de refrigeración, la consola de control cesa de forma inmediata la alta tensión y por tanto la irradiación.

La fuente trabaja con tensión de 50kV, generando fotones de hasta 50keV de energía (promedio de 26.7keV) e intensidad de kerma en aire de $1400\text{Gy cm}^2\text{h}^{-1}$ para una corriente de tubo de $300\mu\text{A}$. Está diseñada para administrar una alta tasa de dosis de radiación en el tejido que rodea el aplicador. Existen aplicadores de tipo balón (empleados en mama), cilíndricos (endometrio), planos (localizaciones superficiales) o Henschke (cervix).

Las posiciones y tiempos de irradiación son planificadas de forma individual para cada paciente por el S. de Radiofísica, teniendo en consideración la dosis y fraccionamiento prescritos por el S. de Oncología Radioterápica. El sistema de planificación empleado es BrachyVision™ de Varian.

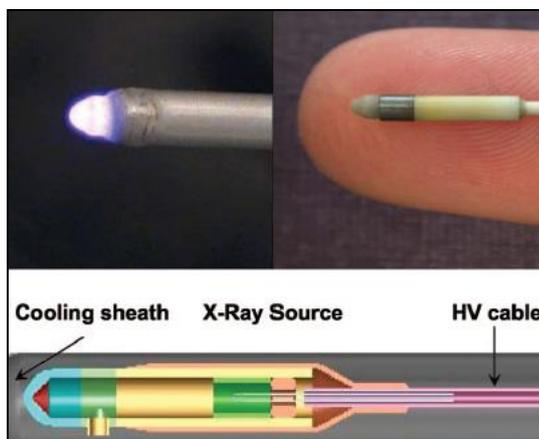


Figura 8. Axxent®Xoft modelo S700.
Superior izquierda: fuente en funcionamiento.
Superior derecha: la longitud de la porción rígida de la fuente es de 15mm; el diámetro incluyendo el circuito de refrigeración (gris) es de 5.3mm.

Imagen tomada de Rivard M et al. 2006[134].

La vida de la fuente se aproxima a unos 500 min de irradiación. Transcurrido este tiempo, la fuente es sustituida y devuelta al fabricante para su reciclaje.

La técnica RIO se aplica tras la lumpectomía y la comprobación intraoperatoria de márgenes de la pieza libres de enfermedad. La colocación de un disco protector de la pared torácica bajo el músculo pectoral mayor es opcional. Está especialmente indicado en aquellos tumores localizados en plano posterior. Existen 3 diámetros de disco protector, cuya elección depende del tamaño de la cavidad. Posteriormente se introduce el aplicador. En función del volumen del lecho tumoral, se puede elegir entre 3 tamaños de balón: 3-4cm, 4-5cm y 5-6cm. Son inflables y desechables, realizándose el hinchado en quirófano empleando suero estéril. La piel y el tejido mamario son suturados, envolviendo el balón aplicador. Para la cobertura, se emplea una sutura monofilamento. Se comprueba ecográficamente que el margen entre piel y aplicador sea superior o igual a 1cm, y que el balón se encuentra bien adaptado al lecho tumoral. Posteriormente, se cubre con sábanas estériles y con una cobertura FlexiShield™, material equivalente al plomo empleado como parte de la protección radiológica. Tras la terapia, cuyo tiempo suele oscilar entre 9-17min, se retira el balón aplicador y se realiza el cierre de la herida, pudiendo emplear drenaje o no en función de la elección del cirujano.

1.3.5.6. Diferencias entre los Dispositivos Intrabeam® y Axxent Xoft®

El sistema Intrabeam® es un dispositivo con fuente de rayos X de baja energía (50kVp). Permite aplicar una dosis de 20Gy en el lecho tumoral con un balón aplicador rígido durante un tiempo que oscila entre 20 y 45min en dependencia del tamaño del aplicador. Se ha demostrado que la dosis a un centímetro de la zona de contacto del aplicador, desciende a 5.5-6.8Gy[135] ([Figura 9](#)). Los diámetros de la esfera rígida oscilan entre 1.5 y 5cm, con diferencias de 0.5cm entre cada aplicador.

Axxent Xoft® es también un dispositivo móvil electrónico con fuente de rayos X de baja energía (50kVp)[133]. Aplica una dosis de 20Gy en el lecho tumoral, siendo la dosis a 1cm de 7.8-9.3Gy ([Figura 9](#))[135]. La mayor dosis a 1cm podría hacer sospechar mejores resultados oncológicos con una mayor toxicidad local. Tales suposiciones no se han demostrado en ningún estudio. Existen 3 balones aplicadores: de 3-4cm, 4-5cm y 5-6cm. La elección del balón se realiza en dependencia del tamaño del lecho tumoral, permitiendo hinchar un mayor o menor volumen y conseguir un mejor acoplamiento. Es una de las ventajas en comparación con el aplicador rígido.

Los tiempos de aplicación de la terapia Axxent oscilan entre 9-17min[135], inferior a la duración de la terapia con Intrabeam®.

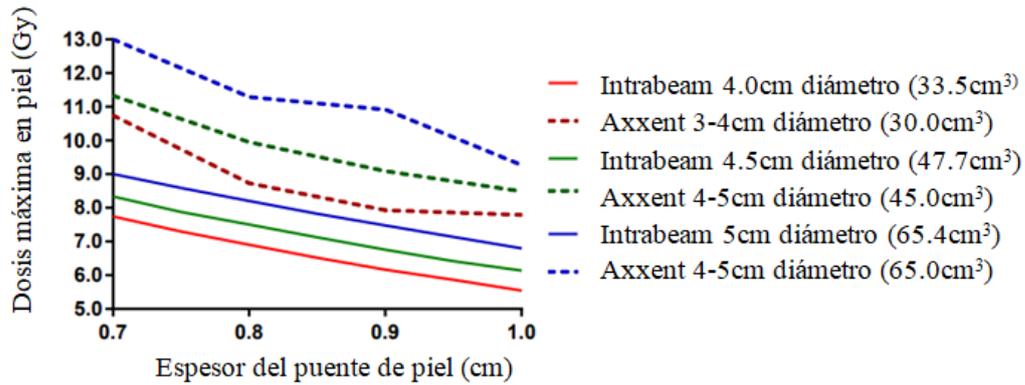


Figura 9. Comparación de dosis con distintos balones aplicadores de Intrabeam y Axxent a 0.7-1cm de piel. Imagen extraída y traducida de Shaikh MY et al. 2020[135].

La posición de la fuente es fija en el dispositivo Intrabeam, mientras que en el dispositivo Axxent, la fuente puede deslizarse y administrar la terapia en múltiples posiciones ([Figura 10](#)). Gracias a ello, el volumen radiado es superior con Axxent ([Tabla 13](#))[135].

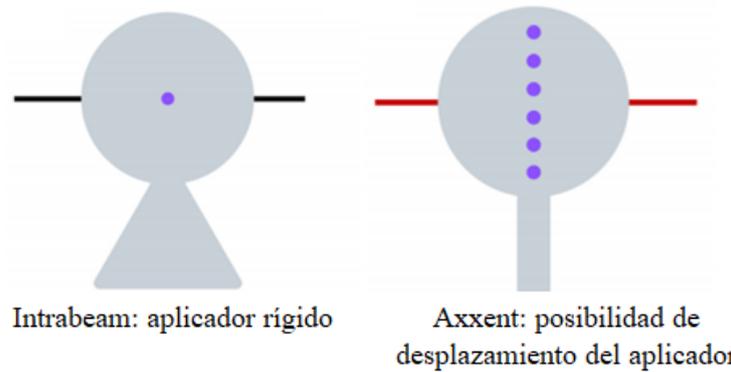


Figura 10. Diferencias entre las posibles localizaciones de la fuente en los dispositivos Intrabeam y Axxent. Imagen extraída y traducida de Shaikh MY et al. 2020[135].

Tabla 13. Diferencias de volumen radiado con balones aplicadores Intrabeam y Axxent			
	Intrabeam	Axxent	Diferencia global de volumen radiado (%)
Equivalencias balones aplicadores	4.0cm	3-4cm (30.0cm ³)	11
	4.5cm	4-5cm (45.0cm ³)	6
	5.0cm	4-5cm (65cm ³)	1

El dispositivo Intrabeam es el más extendido a nivel mundial; se han descrito sus resultados en múltiples series y en un ECA. Hasta el momento, no se ha publicado ningún ECA con el dispositivo Axxent Xoft®.

1.3.5.7. Resultados previos con el Dispositivo Axxent Xoft®

La primera experiencia empleando Axxent Xoft® como RIO fue descrita por Dickler A et al. 2009[132]. La terapia se aplicó a una paciente de 61 años de edad con CDI grado 1 y receptores hormonales (RH) positivos. En este primer uso, se hace referencia a la utilización de material plomado flexible para protección costal, la comprobación intraoperatoria ecográfica de márgenes piel-balón aplicador o el uso del dispositivo Flexishield™.

Posteriormente, Mehta V et al. 2010[136] y Dooley WC et al. 2011[137] describieron su uso como braquiterapia, aplicando una dosis de 34Gy en 10 fracciones durante 5 días.

En 2016, Epstein M[138] presenta una serie de 146 pacientes con CDis puro tratadas entre junio de 2010 y abril de 2016. Con edades que oscilaban entre 40-85 años y tumores <3cm, 132 pacientes se trataron con RIO “inmediata” durante el procedimiento quirúrgico inicial, y 14 posteriormente. Las pacientes recibieron antibioterapia profiláctica. El 47% presentó un Índice de Van Nuys (IVN) de 4/5/6, el 52% un IVN de 7/8/9 y el 1% un IVN de 10/11/12. El 53% de las pacientes no requirió ningún tratamiento adicional, frente a un 10% que requirió rescisión, un 5% mastectomía y hasta un 32% RTE. La recurrencia local fue del 2.1% con un seguimiento medio de 20 meses. No hubo recurrencias locales de carcinoma invasor, regionales o a distancia ni mortalidad por cáncer.

En cuanto a las complicaciones, el 18% de las pacientes tuvo complicaciones agudas y el 12% crónicas (6 meses después del tratamiento). Las más relevantes fueron: hematoma que requirió drenaje (1.4%), infección que requirió antibioterapia o cirugía (0.7%), eritema grado II (3.4%) y fibrosis crónica grado II (1.4%).

En 2016, Epstein M et al.[139] describe también los resultados oncológicos y complicaciones de 702 pacientes tratadas con Axxent Xoft® como RIO entre junio de 2010 y febrero de 2016. Se trataba de pacientes con CDI, CLI y CDis, con edades comprendidas entre 39 y 92 años y tumores <3cm. Describe el uso inicial de una “goma” de tungsteno flexible protectora costal, sustituida por protectores de acero inoxidable. En aquellas pacientes con un resultado anatomopatológico definitivo <3cm, márgenes libres \geq 2mm, pN0 y ausencia de ILV, la terapia RIO se consideraba la única terapia adyuvante, sin importar el tipo histológico. La edad media fue de 64 años; los tipos histológicos fueron CDI (73%), CLI (8%) y CDis (19%). Con un seguimiento medio de 20 meses, la recurrencia local fue de 1.7% (12/702), regional de 0.2% (1/702), sin metástasis a distancia o muertes por cáncer. La mediana de tiempo de aparición de recurrencias fue de 24.2 meses.

La serie más extensa es la descrita por Silverstein MJ et al. [140] en 2018 con los resultados de 1000 tumores tratados entre junio de 2010 y agosto de 2017. Los criterios de inclusión fueron: edad superior a 40 años y tamaño tumoral en estudio preoperatorio \leq 30mm. Para aplicar la RIO como monoterapia, era necesario confirmar: tamaño

tumoral anatomopatológico ≤ 30 mm, márgenes tumorales ≥ 2 mm, ausencia de invasión linfovascular, ganglios axilares negativos (se aceptó el resultado de células tumorales aisladas). Si esto no se cumplía, la paciente podía ser reintervenida (rescisión o mastectomía) o recibía RTE adyuvante. Si el estudio ganglionar resultaba positivo intraoperatoriamente, la RIO no se llevaba a cabo. Un total de 947 tumores se radiaron durante el procedimiento inicial, 53 lo hicieron en un segundo tiempo. Se excluyeron 41 pacientes. El seguimiento medio fue de 36 meses. Aplicando los criterios ASTRO, 415 de los casos se considerarían aceptables para APBI. Los resultados anatomopatológicos fueron: CDis: 21%, CDI: 71%, CLI: 8%. Se aplicó RIO como monoterapia en 836 pacientes, incluyendo 143 casos que declinaron la proposición de RTE adyuvante. Se diagnosticaron 28 recurrencias locales: 17 en el mismo cuadrante del cáncer inicial y 11 en cuadrantes distintos. El tiempo medio de recurrencia local fue de 28 (rango 7-55) meses. Se diagnosticaron 4 recurrencias ganglionares regionales (2 de ellas en pacientes con recurrencias locales) y una paciente con metástasis óseas y recurrencia local. La probabilidad de recurrencia local a 4 años fue de 3.9%. Al comparar las recidivas en el grupo monoterapia frente a RIO-RTE, la probabilidad de recidiva local fue de 4.3% frente a 1% a 4 años. No hubo muertes causadas por cáncer.

Las principales características se resumen en la [Tabla 14](#).

Tabla 14. RIO Monoterapia Axxent Xoft®

Artículos	Tipo de estudio	Centros	N	Edad media (años)	Tamaño tumoral (cm)	Estado ganglionar	Otros criterios	Histología: CDI / CDis / CLI	pN0 (%)	RTE (%)	Seguimiento (meses)	Recurrencia local (%) (☼)	Recurrencia regional / ganglionar (%) (☼)	Metástasis (%) (☼)	Mortalidad total (%) / específica (%) (☼)	Supervivencia (%) (☼)
Ivanov O 2011[141]	Serie de casos	1	11	69	<3	pN0	>45 años, Uf, CDI o CDis.	54 / 46 / 0	100		12	0	0	0		
Epstein M 2016[138]	Serie de casos	1	146	60	≤3	-	CDIS puro. Margen ≥2mm.	0 / 100 / 0	-	9	20	2.1 (CDis)	0	0	- / 0	
Epstein M 2016[139]	Serie de casos	1	702	64	≤3	pN0-N0i+	CDI, CDis, CLI. Margen ≥2mm. No ILV	73 / 19 / 8	96.3	10.8	20	1.7	0.2	0	- / 0	
Lai H-W 2017[142]	Serie retrospectiva	T-IORTSCG database	261	53	<3	N0	>45 a. CDI o CDis. Uf.	74.3 / 16.1 / 1.9	95.8	3.1	15.6	0.4	0.4	-		SG: 100
Silverstein M 2017[143]	Serie prospectiva	1	204	64	≤3	pN0-N0i+	Margen ≥2mm. No ILV.	77 / 15 / 8	100	0	50	3.4	0	0	2 / 0	SLE: 97.1 (4)
Silverstein M 2018 [140]	Serie casos	1	1000	65	≤3	N0	≥40a. Margen ≥2mm.	71 / 21 / 8		11.8	36	2.8	0.4	0.1	1.4 / 0	
Chowdhry V 2018[144]	Serie casos	1	110	67	≤3	cN0	-	69 / 27 / 3	95.5	11	30	1.8	0.9	-	-	SG:92.5 (5) SLE: 94.6 (5)
Axxent Braquiterapia																
Dooley W 2011[137]	Serie casos	10	44	64	<2	-	34 Gy	-	-	-	12	-	-	-	-	
Mehta V 2010[136]	Fase 4	≥3 (NE)	42	64	<2	pN0	34Gy. ≥50a.		100		12	0	0	0		
(☼): incluido entre paréntesis el número de años a riesgo del evento correspondiente																
T-IORTSCG: Taiwan IORT study cooperative group. RIO : radioterapia intraoperatoria. RTE : radioterapia externa convencional. RH : receptores hormonales. CDI : carcinoma ductal in situ. CLI : carcinoma lobulillar infiltrante. ILV : invasión linfovascular. A : años. Margen : margen tumoral en pieza anatomopatológica definitiva. Uf : unifocal. Uc : unicéntrico. EIC : extensión de componente in situ. SG : supervivencia global. SLE : supervivencia libre de enfermedad. - : dato no especificado. Gy : Gray. NE : no específica.																

1.3.5.8. Complicaciones de la RIO como monoterapia

Se distinguen complicaciones a corto plazo (<6 meses) y tardías (>6 meses). Existen múltiples escalas que establecen las definiciones de las complicaciones y los distintos grados. Las más empleadas en los estudios sobre RIO en cáncer de mama son:

- *Acute and Late Radiation Morbidity Scoring Schema*, desarrollada por de la RTOG (*Radiation Oncology Therapy Group*) [145]
- *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*, desarrollada por la National Institutes of Health National Cancer Institute [146]
- Cuestionarios *Lent-Soma (Late effects of normal tissue-subjective, objective, management, and analytic)* de la NHS Foundation[147]

Para poder analizar y comparar distintos estudios, resultaría ideal una homogeneidad en la expresión de los resultados. Sin embargo, en algunos artículos la forma de publicar las complicaciones corresponde a descripciones propias o no queda claramente especificada. En el [Anexo 1](#), se detallan las complicaciones según las distintas escalas y grados, que se desarrollarán posteriormente según los artículos recogidos.

Las complicaciones del estudio TARGIT-A[86] se detallan en las *Tablas 15 y 16*. Se aprecia una menor toxicidad grave tipo 3-4 y mayor porcentaje de seroma que requirió 3 ó más aspiraciones tras el tratamiento con RIO. Las complicaciones a largo plazo son escasas y sin diferencias entre ambos grupos.

Tabla 15. Nº de pacientes con complicaciones clínicamente relevantes. Extraído de Vaidya JS 2016[108]

Complicación	TARGIT		EBRT		Significación estadística
	n	%	n	%	
A Hematoma que requirió evacuación quirúrgica	11	0.99	7	0.63	Chisq 0.92, p=0.34
B Seroma que requirió >3 aspiraciones	23	2.07	9	0.8	Chisq 6.29, p=0.012
C Infección que requirió antibiótico iv o intervención quirúrgica	20	1.89	14	1.25	Chisq 2.02, p=0.16
D Dehiscencia de piel o retraso en la cicatrización	31	2.79	21	1.88	Chisq 2.02, p=0.16
E Toxicidad RTOG grado 3 ó 4	6	0.54	23	2.06	Chisq 10.0, p=0.002
F Toxicidad mayor (d+e)	37	3.32	44	3.93	Chisq 0.59, p=0.44

Tabla 16. Complicaciones de herida tras 6 meses. Extraído de Vaidya JS 2016[108]

Complicación	Nº total de pacientes	TARGIT vs. EBRT
Hematoma que requirió evacuación quirúrgica	3445	4 vs. 2
Infección que requirió antibiótico iv o intervención quirúrgica	3431	12 vs. 9
Dehiscencia de piel o retraso en la cicatrización	3443	3 vs. 5
Total		19 vs. 16 (p=0.599)

En cuanto al estudio ELIOT[81] (*Tabla 17*), no se dispuso de los datos de todos los pacientes. En el subgrupo estudiado, se describe un menor número de complicaciones de la terapia de forma estadísticamente significativa en cuanto a toxicidad dérmica, eritema, sequedad, hiperpigmentación, prurito o necrosis detectada por radiología. Sin embargo, no se identificaron diferencias en la fibrosis mamaria, retracción o dolor.

Tabla 17. Efectos secundarios en piel (análisis por protocolo). Extraído de Veronesi U 2013[81]

	Radioterapia externa	RIOe	Valor p
Cualquier toxicidad dérmica			0.0002
No	427	401	
Sí, aguda	32	5	
Sí, crónica	5	6	
Eritema			<0.0001
No	7	24	
Grado 1-2	35	5	
Grado 3	2	0	
Grado 4	3	0	
Grado 5	0	0	
Sequedad			0.04
No	128	147	
Grado 1-2	20	10	
Grado 3-5	0	0	
Hiperpigmentación			0.0004
No	138	146	
Grado 1-2	36	11	
Grado 3-5	0	0	
Prurito (escala 0-10)			0.006
0	174	153	
1-2	6	5	
≥3	11	0	
Necrosis (radiológica)			0.04
Ausente	136	129	
Presente	10	22	

Dada esa falta de homogeneidad previamente comentada, resulta difícil extraer conclusiones al comparar los artículos incluidos en las *Tablas 18* y *19*. Las escalas empleadas para auditar los dispositivos Axxent no están especificadas en los correspondientes artículos, lo que impide su comparación con las otras opciones.

De un modo genérico, la toxicidad aguda grave resulta mayor con el uso de RTE frente a la RIO [81,102,108].

Los porcentajes de seroma oscilan entre los estudios, pero varias publicaciones parecen coincidir con el estudio TARGIT-A, y describen un mayor porcentaje de seroma con RIO frente a RTE[87,117].

La infección que ha precisado antibiótico intravenoso o tratamiento quirúrgico parece también superior tras un tratamiento RIO[87,101], al igual que los problemas en la cicatrización de la herida/dehiscencia/fístula[87,98,148].

En cuanto a las complicaciones a largo plazo, las publicaciones coinciden en un menor porcentaje de fibrosis de la RIO[102,115,116], que se agrava cuando se complementa la terapia con RTE[124,126].

El edema glandular, telangiectasia e hiperpigmentación son inferiores con el uso de RIO frente a RTE[81,89,102,116], siendo menor en RIO como monoterapia frente a RIO como boost[148]. La fibrosis pulmonar[90] y el linfedema[116] parecen superiores con el uso de RTE.

Por otro lado, la necrosis grasa[89,102,115,117] y la ulceración[116] de la herida parecen superiores con la aplicación de RIO, y existen discrepancias sobre el dolor [114,116,148], engrosamiento cutáneo[89,115], retracción y atrofia[89,115,116,124].

En resumen, la RTE desarrolla mayor radiodermatitis grave, fibrosis, edema, telangiectasia, hiperpigmentación, fibrosis pulmonar y linfedema. La RIO asocia mayor porcentaje de seroma, infección, necrosis grasa y alteraciones en la cicatrización.

Tabla 18. COMPLICACIONES CORTO PLAZO MONOTERAPIA ^X

Artículos	Seguimiento (años)	Hematoma (drenaje) (%)	Seroma (%)	Seroma (>3 veces) (%)	Infección (antibiótico iv y/o cirugía) (%)	Edema glandular (%)	Otras
Crown A 2017[87] ^P	0.5		RIO: 3.1 RTE: 0.3		RIO: 1.2. RTE: 0.7		Dehiscencia: RIO: 9.3%. RTE: 3.1%
Lemanski C 2020[105] ^C	4.5	0.6					
ELECTRONES							
Ivaldi G 2008[149] ^R	0.9						RTOG tras RTE: G0:6%, G1:72%, G2:19.8%, G3:2.2%
Petit J 2009[82] ^P	1.7				2.1		Necrosis total CAP: ELIOT:3.5%.RT:3.5%
Veronesi U 2010[78] ^R	3	5.5	13.9		1.3	1.3	
Intra M 2011[91]	4.3	4.6	11.6		2.3		
Zhou S 2012[93] ^P	0.08	0	0	0	0	22.2	Liponecrosis: 3%
Maluta S 2012[92] ^C	3.8	0.4	-		-		
Philippson C 2014[96] ^C	1.9	0			0		
Wang X 2015[98] ^P	4.3	0			-	4	Retraso cicatrización: 10%
Sorrentino L 2018[102] ^{NE}	2.2						Radiodermitis G3-4: RIO: 0%. RTE: 4.1%
Avci G 2019[103] ^C	3	0	19			19	Mastitis: 9.5%
Sawaki M 2019[104] ^C	5				3.2		Necrosis tisular: G3 – 0.8%, G2 – 0.8%, G1 – 1.6%
Jacobs D 2018[101] ^C	0.3	RIO: 1 RTE: 0.5			RIO: 7.1 RTE: 2.4		Dolor: RIO – 5.7%, RTE – 8%. Dehiscencia: RIO – 2%, RTE - 2%
FOTONES							
Engel D 2013[117] ^P	4.3						Serohematoma: 6%, RIO+RTE: 40%, RTE: 0
Goble R 2014[150]	1		26		1.4		Seroma: 100%. Sintomático: 26%
Fdez-Carrión 2016[122]	1	2		4	3.5		Fístula: 1%
TARGIT-R. Valente S 2016[112] ^P	1.9	1.5	9		2.8		
Zur M 2016[121] ^C	1	0.7	G1-2: 10.1		3.3		Fístula G1-2: 7.5%. Fístula G3-4: 0.5% Necrosis de piel G3-4: 0.5%
Vaidya JS 2016[108] ^{S,R}	2.4	0.9		2	1.9		Fístula: 2.8% Radiodermitis: G3-4: 0.5%
Key S 2017 [124] ^S	3.2				1.4		Serohematoma: 42.6% Retraso cicatrización: 16.3% Úlcera: 4.2%. Dolor G1: 36.1% Dermatitis: G1-2: 12%
Sosin M 2018[125] ^C	2		22				
Barron J 2018[126] ^C	2.8	1	4.6		Drenaje: 0.7	0.6	
Mi Y 2019[127] ^R	3.3		15.6		1.3		
Obi E 2019[128] ^C	1.9			1.5	4		Fístula: 1%. Dehiscencia: 3%
Melnik I 2019[130] ^P	2.5				4.4		
AXXENT							
Ivanov O 2011[141] ^P	1					G1: 100	
Epstein M 2016 (CDIs) [138] ^{NE}	1.6	1.4		0	0.7		Eritema G1: 14.3%. Eritema G2: 3.4% Eritema G3: 0%
Epstein M 2016(todos) [139] ^{NE}	1.6	1.4		0.3	1.1		Eritema G1: 17.4%. Eritema G2: 3.1% Eritema G3: 0.3%
Silverstein M 2018 [140] ^{NE}	3				1.2		

^X: escalas empleadas para la clasificación. S: SOMA-Lent escasa. C: CTCAE criterios. R: criterios RTOG. P: escala Propia. NE: no especifica. G: grado.

Tabla 19. COMPLICACIONES LARGO PLAZO MONOTERAPIA ^X

Artículos	Seguimiento (años)	Edema (%)	Telangiectasia (%)	Hiperpigmentación (>6meses) (%)	Fibrosis (>6meses) (%)	Necrosis grasa (%)	Retracción / atrofia (%)	Engrosamiento cutáneo (%)	Dolor (%)	Ulceración (%)	Linfedema (%)	Otras
Lemanski C 2020[105] ^C	4.5		G1-2: 1.6	G1-2: 6.5	G1-2: 20.2		G1-2: 0.5					Cosméticos
ELECTRONES												
Petit J 2009[82]	1.5				ELIOT: 15.5 Retraso ELIOT: 16.4							
Veronesi U 2010[78] ^R	3				G2: 1.8. G3: 0.1				0.7			
Intra M 2011[91]	4.3				G1: 4.6. G2: 4.6							
Rampinelli C 2011[90] ^P	1											Fibrosis pulmonar: ELIOT: G1: 1% , G2: 3% , G3: 0 RTE: G1: 30%, G2: 14%, G3: 1%
Carvalho B 2011[89] ^{NE}	2	ELIOT: 26.6 RTE: 40				ELIOT: 33.3 RTE: 13.3	ELIOT: 47 RTE: 23	ELIOT: 33.3 RTE: 13.3				Calcificación: ELIOT 60%, RTE 47%
Maluta S 2012[92] ^C	3.8	G1: 1.3	-		G1: 1	0	-	-	G1: 1.3	-		
Lemanski C 2013[95] ^P	6		0	6.9					G1: 24			Cosméticos. Masa palpable: 40%
Hanna SA (2014)[97] ^C	4.2				G1: 7.8. G2: 0.6. G3: 5.2	9.8					G1: 1.9	Cosméticos
Philippson C 2014[96] ^S	1.9				G1: 8.3. G2: 3.4		G1: 5.4					Cosméticos
Kawamura M 2015[99] ^P	6				G2: 9.4							Cicatriz hipertrófica: 24%
Wang X 2015[98] ^P	4.3			6								Cosméticos
Sorrentino L 2018[102] ^{NE}	2.2	RIO: 2.9 RTE: 15			RIO: 2.1 RTE: 7.3	RIO: 11.4 RTE: 6.8						QLQ. Reinserción laboral.
Avci G 2019[103] ^C	3				G1-2: 14	G1-2: 14			G1-2: 24			
Sawaki M 2019[104] ^C	5				G1: 78.1				G1: 8.6			
FOTONES												
Rivera R 2012[115] ^{NE}	4	-	-	-	RIO: 7.1 RTE: 25	RIO: 35.7 RTE: 12.5	RIO: 42.9 RTE: 62.5	RIO: 50 RTE: 62.5	-	-		Calcificación: RIO 42.9%, RTE: 25%
Sperk E 2012[116] ^S	3	G2-3: RIO: 1.9 RTE: 8	RIO: 5.8 RTE: 17.7	G2: RIO: 5.6 RTE: 7.7	G2-3: RIO: 17 RTE: 18.4	-	RIO: 40.9 RTE: 25.5	-	G2-3-4: RIO: 20.6 RTE: 15.7	G2-3-4: RIO: 1.9 RTE: 0	G2-4: RIO: 1.9 RTE: 3.9	
Andersen K 2012[114] ^P	1.4											Dolor persistente: RIO 24.6%, RTE: 33.9%
Engel D 2013[117] ^P	4.3					RIO: 59 RIO+RTE: 50 RTE: 24						Calcificación: RIO 65%, RIO + RTE: 60%, RTE: 19%
Welzel G 2013[118] ^S	2.7											QLQ C30 y BR23
Key S 2017 [124] ^S	3.2	RIO: G1: 7.3 RIO + RTE: G1: 16.7	RIO: G1: 14.6 RIO + RTE: G1: 23.3. G≥2: 3.3	RIO: G1: 9.7 RIO + RTE: G1: 20	RIO: G1: 46.3. G2: 2.4 RIO + RTE: G1: 30. G≥2: 43.3		RIO: G1: 41.5 RIO + RTE: G1: 53.3. G≥2: 23.3		RIO: G1: 14.6 RIO + RTE: G1: 20. G≥2: 6.6	G4: 1.4		Cosméticos
Sosin M 2018[125] ^C	2		0		G1-2: 32.5					0		Seroma G3: 2%
Barrou J 2018[126] ^C	2.8				G1-2: 16.1 RIO: 11.8 RIO+ RTE: 21.1							
Mi Y 2019[127] ^R	3.3	18.2		9.1	7.8		2.6		5.2			Dehiscencia: 1.3
Obi E 2019[128] ^C	1.9		1.1								0.5	

RIO: radioterapia intraoperatoria con fotones. RTE: radioterapia externa convencional. G: grado. **Cosméticos**: resultados cosméticos descritos en el estudio. **QLQ**: cuestionarios de calidad de vida.

^X: escalas empleadas para la clasificación. S: SOMA-Lent escasa. C: CTCAE criterios. R: criterios RTOG. P: escala Propia. NE: no especifica.

Tabla 19. COMPLICACIONES LARGO PLAZO MONOTERAPIA^X (continuación)

Artículos	Seguimiento (años)	Edema (%)	Telangiectasia (%)	Hiperpigmentación (>6meses) (%)	Fibrosis (>6meses) (%)	Necrosis grasa (%)	Retracción / atrofia (%)	Engrosamiento cutáneo (%)	Dolor (%)	Ulceración (%)	Linfedema (%)	Otras
AXXENT XOFT												
Ivanov O 2011[141] ^P	1				G1: 9 G2: 9			G1: 82 G2: 18				Eritema G1: 18% Eritema G2: 9%
Epstein M 2016 (CDIs) [138] ^{NE}	1.6			G1: 5.5	G1: 7.5. G2: 1.4							Eritema G1: 14.4% Eritema G2: 3.4%
Epstein M 2016(todos) [139] ^{NE}	1.6			G1: 7.5 G2: 0.1	G1: 9. G2: 0.9 G3: 0.1							
Silverstein M 2018 [140] ^{NE}	3			5.4	G2-3: 5.4							

RIO: radioterapia intraoperatoria con fotones. **RTE:** radioterapia externa convencional. **G:** grado. **Cosméticos:** resultados cosméticos descritos en el estudio. **QLQ:** cuestionarios de calidad de vida.
^X: escalas empleadas para la clasificación. **S:** SOMA-Lent escasa. **C:** CTCAE criterios. **R:** criterios RTOG. **P:** escala Propia. **NE:** no específica.

1.3.5.9. RIO como boost

En aquellos casos que no presenten un perfil “adecuado” para la administración de RIO como monoterapia, existe la opción de poder aplicarla como un boost o sobreimpresión del lecho tumoral que complementa un tratamiento con radioterapia externa.

En este campo destacan los trabajos multicéntricos de Fastner G et al. 2013[151] y Vaidya JS et al. 2011[152], y por su seguimiento y tamaño muestral las series de Kaiser J et al. 2018[153] y Pez M et al. 2019[154], aunque en la [Tabla 20](#) se resumen los criterios y resultados de los principales estudios de RIO como boost publicados desde el año 2008 hasta la actualidad.

En el estudio de Fastner G et al. 2013[151], sobre 1109 pacientes, 90 presentaron CLI, 171 carecían de receptores hormonales, 126 eran tumores multifocales y 39 tenían una afectación ganglionar N2-3. Aplicando un boost de RIOe de 10Gy, la recurrencia local fue de 1.5% a 6 años. La recurrencia es levemente superior en el estudio de Kaiser J et al. 2018[155] con RIOe a 10 años de seguimiento. Sobre 770 pacientes, 9.5% presentaron CLI, 4.2% eran tumores Her2+ y 9.9% triple negativos, el 24.8% presentaron un grado G3 y el 3.5% presentó una afectación ganglionar N2-3. La recurrencia descrita es del 2.7% con una SG del 85.7%.

Dentro de los estudios desarrollados con dispositivos de fotones, Vaidya JS et al. 2011[152] describe una recurrencia local del 1% a 5 años de seguimiento. En la serie de 300 casos, el 29% eran G3 y el 30% presentó afectación ganglionar axilar. Sin embargo, no especifica los porcentajes tumores luminales, triple negativos o Her2+, al igual que el grado de afectación axilar. En el estudio de Kolberg H et al. 2017[156] se selecciona y compara de manera específica pacientes con tumores triple negativo y Her2+ con tratamiento neoadyuvante. El tamaño muestral es de 16 y 24 casos respectivamente tratados con RIO, no describe recurrencia local pero sí una mejoría de la SG y SLE en aquellas pacientes tratadas con RIO boost frente a radioterapia externa a 4.1 años de seguimiento. En el estudio de Pez M et al. 2019[154], sobre 400 pacientes, el 5.5% tenía una afectación ganglionar axilar N2-3, 24% eran CLI, 22% eran G3, el 14.25% presentó Her2 mutado, 12.5% de receptores estrogénicos negativos e invasión linfática en el 22.75%. A 15 años, la recurrencia local se estimó en un 10.1%, y la SG en un 80.7%.

Actualmente se está evaluando la RIO como boost o sobreimpresión del lecho mamario en el ensayo TARGIT-B [157], con el objetivo de demostrar la superioridad al administrar un boost único empleando RIO frente a un boost con RTE en pacientes con alto riesgo de recurrencia local tras cirugía conservadora. Comenzó en 2013 y se encuentra en proceso de reclutamiento. Se precisan 1796 pacientes, estimando una recurrencia local de 5.64% a 5 años en el brazo estándar, aunque resulta probable que se precise ampliar la muestra [63].

Tabla 20. RIO como BOOST

Artículos	Tipo de estudio	Centros	N ^º P	Edad media (años)	Tamaño tumoral (cm)	Estado ganglionar	Otros criterios	Dosis RIO / RTE (Gy)	Dispositivo	Seguimiento (años)	Recurrencia local (%) / (a n ^º de años) (☼)	Recurrencia regional (%) (☼)	Metástasis (%) (☼)	Supervivencia (%) (☼)	Mortalidad total (%) / específica (%) (☼)
ELECTRONES															
Ivaldi G 2008[149]	Serie casos	1	204	41	T1-2	N0-1	Premenopausia. <49a	12 / 37.05	Novac7, Liac	0.9	0 / (0.75)	1 / (0.75)	1.5 / (0.75)	-	-
Fastner G 2013[151]	Serie casos prosp	7	1109	-	T1-3	N0-3		10 / 50-54	Linac	6	1.5 / (6)		9.9	SG: 91.4 / (7) SLE: 85.7 (11)	9.5 / 4.3
Piroth M 2014[158]	Casos comp	1	20 (53)	57	≥2cm	N0/+	≤50a. Margen <5mm. ILV	10 / 50.4	Novac 7	2.3	-	-	-	-	-
Kaiser J 2018[155]	Serie retros	1	770	-	-	-	-	10 / 54	-	10	2.7		14	SG: 85.7	14
Sorrentino L 2018[102]	Serie casos comp	1	83 (303)	61.4	<3	pN0-1	<50a. CDI, CLI, CDIs.	12 / 37.05	Liac, SIT	3	RIO: 2.4 RTE: 0.5		RIO: 1.2 RTE: 3.2		RIO: 1.2 RTE: 0.5
König L 2019[159]	Serie casos retros	1	157	57	T1-2	N0-1	Incluyen neoadyuvancia	10 / 50.4 10 / 40	Mobetron	2	1.9 / (2)		5	SG: 93.6 / (3)	3.8 / 3.8
Fastner G 2020[160]	Ensayo prosp	10	583	60	pT1-2	pN0-1	No irradiación axilar. R0.	11.1 / 40.5	-	3.7	0	0.1	1.8	SLE: 97.8 (3)	1.8 / 0.6
FOTONES															
Blank E 2010[161]	Serie casos	1	197	61.8	T1-3	N0-2		20 / 46-50	Intrabeam	3.1	6.5 / (5)		5.6	SG: 91.3 / (5)	-
Wenz F 2010[162]	Serie casos	1	154	63	T1-2	N0/+		20 / 46-50	Intrabeam	2.8	1.3		5.2	SG: 87	6.5 / (-)
Kraus-Tiefenbacher U 2010 [163]	Serie casos comp retros	1	71 (157)	63.3	-	-	-	20	Intrabeam	0.1	-	-	-	-	-
Vaidya JS 2011[152]	Serie casos	5	300	57	<4	N0/+		20 / 45-50	Intrabeam	5	1.04 (5)	1.7	1.7	-	3.4 / 1.7
Sperk E 2012[116]	Serie casos	1	196	62	<3.5	N0-2	CDI, CLI, R0-1	20 / 46-50	Intrabeam	4.3	2 (4.3)		6.6	SG: 93 (3)	
Chang D 2014[164]	Serie casos	1	55	57	≤3			5 / 50	Intrabeam	3.3	0	0	1.8		0
Malter W 2014[165]	Serie casos	1	149	58	T1-2	N0-2	Oncoplastia	20 / -	Intrabeam	-	-	-	-	-	-
Kolberg H 2017[156]	Serie casos comp retros	1	24 (42)	55.1			Her2+ y tratamiento neoadyuvante. Márgenes libres.	20 / 50	Intrabeam	4.1				SG: RIO: 100. RTE: 91.7 SLE: RIO: 83.3. RTE: 77.	
			16 (28)	59.3		Tumores triple negativo. Márgenes libres.							SG: RIO: 87.5. RTE: 74.1 SLE: RIO: 87.5. RTE: 60		
Pez M 2019[154]	Serie retros	1	400	63	<3.5	-	-	20 / 46-50	Intrabeam	6.5	6.6 (10)	1	8.5	SG: 80.7 (15)	11.7 / 6.2
Falco M 2020[166]	Serie casos comp	1	150					- / 46-50	-	3	-	-	-	-	-

Comp: comparados. Retros: retrospectivo. RIO: radioterapia intraoperatoria. RTE: radioterapia externa convencional. RH: receptores hormonales. CDI: carcinoma ductal infiltrante. CLI: carcinoma lobulillar infiltrante. A: años. Margen: margen tumoral en pieza anatomopatológica definitiva. SG: supervivencia global. SLE: supervivencia libre de enfermedad. -: dato no especificado. P: n° de pacientes RIO (n° total de pacientes incluidos en el estudio). (☼): incluido entre paréntesis el número de años a riesgo del evento correspondiente

1.3.5.10. Complicaciones de la RIO como boost

Las complicaciones descritas con la RIO en la modalidad de boost quedan detalladas en las *Tablas* [21](#) y [22](#).

Al igual que las complicaciones descritas en el apartado de RIO como monoterapia, existe una importante heterogeneidad en los términos, definiciones y forma de descripción de las complicaciones, que imposibilita equiparar los distintos estudios.

Las series comparativas más destacadas[102,166] describen mayor radiodermatitis precoz, edema, telangiectasia y dolor en aquellas pacientes tratadas con RIO y RTE frente a RIO exclusiva.

No existe consenso sobre la fibrosis, aunque impresiona de mayor fibrosis y mayores grados de la misma al complementarse los dos tratamientos[166]. La necrosis grasa parece superior en aquellas pacientes tratadas con RIO-boost frente a RTE[102,158].

Tabla 21. COMPLICACIONES CORTO PLAZO BOOST ^X

Artículos	Seguimiento (años)	Hematoma (drenaje) (%)	Seroma (%)	Seroma (>3 veces) (%)	Infección (antibiótico y/o cirugía) (%)	Edema glandular (%)	Otras
RIOe + RTE							
König L 2019 [159] ^C	2	0.6			3.2		Fístula G2: 1.3%
Kaiser J 2018 [155] ^{NE}	10	2.8			0.8		
Sorrentino L 2018 [102] ^{NE}	3						Radiodermitis G3-4: RIO: 0% . RTE: 4.1%
Fastner G 2020 [160] ^C	3	1.5	0.3				Retraso cicatrización: 0.8%
RIO + RTE							
Wenz F 2010 [162] ^S	3		G0-1: 48.2%				
Kraus-Tiefenbacher U 2010 [163] ^P	0.1		Punción: RIO: 4.2. RTE: 11.6				

RIOe: radioterapia intraoperatoria con electrones. **RIO:** radioterapia intraoperatoria con fotones. **RTE:** radioterapia externa convencional.
^X: escalas empleadas para la clasificación. **S:** SOMA-Lent escasa. **C:** CTCAE criterios. **R:** criterios RTOG. **P:** escala Propia. **NE:** no específica. **G:** grado.

Tabla 22. COMPLICACIONES LARGO PLAZO BOOST

Artículos	Seguimien- to (años)	Edema (%)	Telangiecta- sia (%)	Hiperpigmenta- ción (>6meses) (%)	Fibrosis (>6meses) (%)	Necrosis grasa (%)	Retracción / atrofia (%)	Engrosa- miento cutáneo (%)	Dolor (%)	Ulcera- ción (%)	Linfedema (%)	Otras
RIO + RTE												
Blank E 2010 [161] ^S	3.1	1.7	G1:12	G1: 3 G2: 2	G1: 17 G2: 34 G3: 3		G1: 29%		G1: 15 G2: 7	G1: 3 G2: 2	G1: 3	
Wenz F 2010 [162] ^S	2.8	G1: 5 G2: 3	G1: 6	G1: 5 G2: 1	G1: 22 G2: 30 G3: 5		G1: 19		G1: 10 G2: 9 G3: 1	0	G1: 6 G2: 0 G3: 1	
Chang D 2014 [164] ^R	3.3				G1: 29 G2: 53 G3: 15		G1: 75 G2: 22 G3: 2					Fibrosis pulmonar: 2%
Sorrentino L 2018 [102] _{NE}	3	R+W: 4.8 RTE: 15			R+W: 7.2 RTE: 7.3	R+W: 16.9 RTE: 6.8						
Pez M 2019 [154] ^S	6.5	G2-3: 2.4		G2-3: 0.5	G2-3: 21				G2-3: 8.6	G2-3: 0.3		
Falco M 2020 [166] ^S	3	RIO: G1: 0 R+W: G1: 12	RIO: 0 R+W: G1-2: 7		RIO: G1: 20.6. G2: 1.5. G3: 0. R+W: G1: 46. G2: 18.3. G3: 2.4.				RIO: G1: 20.6. G2: 1.5. R+W: G1: 34. G2: 1.			
RIOe + RTE												
Ivaldi G 2008 [149]	0.9	G1: 22.2 G2: 5.6	G1: 7.4 G2: 4.6	-	G1: 46.3 G2: 18.5 G3: 0.9	-	G1: 28.7 G2: 7.4	-	G1: 40.8 G2: 10.2	G4: 0.9	G1: 4.6. G2: 0.9	
Piroth M 2014 [158]	2.3					R+W: 50 RTE: 18.2		>3mm: R+W 25 / RTE 9				
König L 2019 [159] ^C	2								G1: 0.7 G2: 1.3			Radiodermatitis (6-8 semanas de RTE): G1: 75.2%, G2: 15.7%, G3: 4.6%
Fastner G 2020 [160]	3	G3: 0.07	G3: 0.4		G3: 0.7		G3: 1.4		G3: 0.2			Radiodermatitis: G0-1: 92.2%

RIOe: radioterapia intraoperatoria con electrones. **RIO:** radioterapia intraoperatoria con fotones. **RTE:** radioterapia externa convencional. **G:** grado. **Cosméticos:** resultados cosméticos descritos en el estudio. **R+W:** RIO+WBRT (radioterapia externa). ^X: escalas empleadas para la clasificación. **S:** SOMA-Lent escasa. **C:** CTCAE criterios. **R:** criterios RTOG. **P:** escala Propia. **NE:** no específica.

1.3.5.11. Protección radiológica

- Aspectos legales

En Europa, según los artículos 19 y 23 de la Directiva Europea 96/29/Euratom, es preciso consultar con un experto cualificado (CE) en radiación para la definición de zona controlada, de las instrucciones de trabajo, realizar un examen crítico previo y aceptar la terapia, comprobar periódicamente y calibrar los aparatos, vigilar las dosis y asegurar la formación. Debe además estar implicado de forma muy directa un experto en física médica en las prácticas radioterapéuticas, según el artículo 6 de la Directiva Europea 97/43/Euratom.

En EEUU, tanto Axxent Xoft® como Intrabeam® cuentan con la aprobación de la FDA. Sin embargo, la terapia intraoperatoria no está cubierta por las normas existentes de la Nuclear Regulatory Commission, y las normativas varían entre los diferentes estados[167]. Sí que se describe la necesidad de “solicitar los servicios de un físico médico autorizado en aquellas instalaciones que utilicen unidades de braquiterapia electrónica”, con el objetivo de controlar la dosimetría, calcular los tratamientos, validar la calibración, control de calidad, de blindaje y señalización de la zona (por lo que debe estar físicamente presente a lo largo del tratamiento), además de vigilar y formar al personal y documentar los procedimientos[168].

- Fundamentos de protección radiológica

Los fundamentos de la protección contra la radiación se basan en que la dosis del personal deberían ser “tan bajas como sean razonablemente practicables/alcanzables”, lo cual depende del tiempo, la distancia, el blindaje y la contaminación. En nuestro caso, el dispositivo Axxent Xoft® no emplea fuentes radioactivas, por lo que se elimina la variable contaminación.

- Sondeo prospectivo de dosis

Antes de realizar el primer tratamiento, es esencial poder estimar los requisitos a partir de los datos de referencia. Se debe realizar una simulación en el quirófano real en el que se vaya a emplear la RIO, además de señalar las zonas controladas. Se realizarán comprobaciones durante los primeros tratamientos clínicos y posteriormente a intervalos regulares[169].

- Medidas para reducir la exposición y dosis de personal

Basándonos en los principios básicos de tiempo y distancia, todo el personal que no sea esencial debe salir durante el tratamiento; el personal embarazado debe abandonar la sala de la terapia (a no ser que se evalúen los riesgos) y las puertas deben permanecer cerradas. En cuanto al blindaje, se pueden emplear pantallas y sábanas protectoras para el paciente; el anestésista y los operarios de radioterapia usarán monitores especiales y se realizará un sondeo periódico de dosis en torno al quirófano. Las pantallas plomadas

son una alternativa a los delantales ($>0.25\text{mm}$), y FlexiShield™ es una sábana protectora que también atenúa la dosis.

Tomando las medidas adecuadas, el riesgo es muy bajo. El personal porta medidores personales. Se ha calculado que la dosis detrás de la pantalla es de 2microSv/h . La máxima dosis tras 20 pacientes es de 20microSv , lo cual representa niveles insignificantes.

1.4. TRATAMIENTOS SISTÉMICOS EN CÁNCER DE MAMA ESTADIO PRECOZ

El carcinoma de mama se puede considerar una enfermedad sistémica desde etapas tempranas. El 20-30% de las pacientes sin afectación axilar y hasta un 75% de las que presentan metástasis ganglionares, recaerá o fallecerá en los siguientes 10 años cuando son tratadas únicamente con cirugía[20].

La supervivencia en pacientes con carcinoma de mama ha aumentado en los últimos 20 años gracias a una mejora en el diagnóstico precoz (programas de cribado) y el progreso en las terapias adyuvantes (reducción de las recidivas). La terapia adyuvante ha demostrado incrementar la SLE y SG.

Actualmente, se cuenta con tres tipos de fármacos: la terapia endocrina, la quimioterapia y la terapia antiHer2.

- Terapia endocrina u HT: actúa a nivel del receptor estrogénico (RE), presente en aproximadamente el 70% de los cánceres de mama. El receptor de progesterona (RP) no es una diana terapéutica, pero su presencia suele evidenciar que la vía del RE está activa. Los principales fármacos son el tamoxifeno y los inhibidores de la aromatasas. Los inhibidores de la aromatasas bloquean la síntesis de estrógenos a partir de andrógenos de origen adrenal, sin tener efecto sobre la función ovárica. Por ello, resultan ineficaces en pacientes premenopáusicas pero constituyen un pilar básico en pacientes postmenopáusicas. Los más empleados actualmente son Anastrozol y Letrozol (inhibidores de la aromatasas no esteroideos), y Exemestano (inhibidor de la aromatasas esteroideo).
- Quimioterapia (QT): en dependencia la existencia de factores de riesgo y pronóstico (edad, estatus hormonal, afectación ganglionar,...) algunas pacientes pueden presentar un beneficio al ser tratadas con quimioterapia adyuvante. Mediante técnicas de microarrays, se puede determinar la impronta molecular individual para cada tumor. De entre las distintas firmas génicas, cabe destacar Oncotype dx®, Mammaprint®, Prosigna® o Endopredict®, todas ellas validadas. Oncotype dx® es la plataforma empleada en nuestro centro. Se basa en 21 genes, estimando un Score de recurrencia calculado a partir de una fórmula matemática en la que se le asigna un peso a cada uno de los genes. Esta plataforma fue validada a partir del estudio NSABP-B14. Un score de

recurrencia alto predice un beneficio para la quimioterapia en pacientes con ganglios negativos y probablemente en pacientes con afectación axilar.

- Terapia antiHer2: específica en caso de amplificación de Her2.

Actualmente, según las guías NCCN 2020[54] en tumores T1-3 sin afectación ganglionar, con RH positivos y Her2 negativo:

- Si el tamaño es $\leq 0.5\text{cm}$, se debe considerar la terapia endocrina adyuvante.
- Si el tamaño es $>0.5\text{cm}$ se aconseja realizar una plataforma genómica de 21 genes. Con un score de recurrencia <26 , la terapia adyuvante aconsejada es la HT. Si es ≥ 31 , se combinará HT y QT. Si el score se encuentra entre 26-30, se puede considerar HT exclusiva o la combinación de QT y HT.

En los tumores con afectación ganglionar, RH positivos y Her2 negativo:

- Ante pN1mi (metástasis ganglionar axilar $\leq 2\text{mm}$) o N1 (menos de 4 nódulos): si la paciente resulta candidata para recibir QT, se puede realizar una plataforma genómica para evaluar el pronóstico y determinar el beneficio de la QT; recibirán HT u HT combinada con QT. Si la paciente es candidata para QT, pero no se dispone de la plataforma, se aconseja QT y HT. Si la paciente no resulta candidata a QT, se aconseja HT adyuvante.
- Ante ≥ 4 metástasis ganglionares ipsilaterales $>2\text{mm}$: QT y HT.

1.5. JUSTIFICACIÓN DE LA PRESENTE TESIS DOCTORAL

La Comunidad Autónoma de Aragón está dividida en tres sectores sanitarios.

El Hospital Miguel Servet[170] localizado en la ciudad de Zaragoza es centro de referencia del Sector 2, contando para ello con 1305 camas.

La patología mamaria es tratada en un Proceso Asistencial Multidisciplinar por los Servicios de Radiología, Oncología, Oncología Radioterápica, Medicina Nuclear, Anatomía Patológica, Radiofísica, Rehabilitación, Enfermería, Ginecología y Cirugía General. Aproximadamente, 300 pacientes son atendidas anualmente.

Tras la adquisición de un dispositivo Axxent Xoft®, se inició su uso en mayo de 2015. Se trata de una fuente empleada en series de casos, pero que no ha sido evaluada en ningún ensayo clínico aleatorizado hasta el momento actual.

Con este trabajo, se pretende auditar los resultados con Axxent Xoft® aplicado en CMEP como RIO frente al tratamiento convencional, presentándose como la primera serie de casos comparada empleando este dispositivo descrita hasta la fecha, a nuestro conocimiento.

2.OBJETIVOS

Hipótesis principal

El tratamiento de Radioterapia intraoperatoria con el dispositivo adquirido frente al tratamiento convencional con radioterapia externa en cáncer de mama en estadio precoz, no presenta diferencias en resultados oncológicos, de morbilidad o de mortalidad.

Objetivos

1. Describir las características clínicas, tumorales, operatorias, tratamientos adyuvantes, complicaciones y resultados oncológicos de una cohorte de pacientes con cáncer de mama seleccionadas para tratamiento con cirugía conservadora y radioterapia intraoperatoria como monoterapia en el Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza) durante el periodo 2015-2017.
2. Describir las características clínicas, tumorales, operatorias, tratamientos adyuvantes, complicaciones y resultados oncológicos de una cohorte retrospectiva de pacientes con cáncer de mama tratadas con cirugía conservadora y radioterapia externa en el Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza) durante el periodo 2012-2017, aplicando para su selección los criterios de inclusión de cirugía conservadora y radioterapia intraoperatoria.
3. Analizar si la cirugía conservadora con radioterapia intraoperatoria empleando el dispositivo Axxent Xoft® en pacientes seleccionadas con cáncer de mama presenta unos resultados oncológicos y de morbilidad equiparables a los presentados con cirugía conservadora y radioterapia externa en un mismo centro.
4. Reconocer qué factores pronósticos perioperatorios clínicos, tumorales o terapéuticos han influido en los resultados oncológicos y en la morbilidad a corto y a largo plazo.

3.MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. **MATERIAL**

Se ha realizado un estudio analítico observacional empleando 2 cohortes: brazo RIO (Radioterapia Intraoperatoria) y brazo control RTE (Radioterapia externa).

El brazo RIO queda definido como aquellas pacientes con cáncer de mama evaluadas y seleccionadas de forma prospectiva en el Proceso Asistencial de Mama del Hospital Universitario Miguel Servet durante el periodo 2015-2017 tratadas con CC y RIO con intención inicial de monoterapia.

El brazo Control queda determinado como una cohorte retrospectiva histórica de pacientes tratadas en el Proceso Asistencial de Mama del Hospital Universitario Miguel Servet durante el periodo 2012-2017 que fueron tratadas con CC y RTE pero que cumplirían los criterios de selección para RIO como monoterapia actualmente.

Las pacientes han sido incluidas de forma secuencial. Se pretende así, ante un mismo perfil de paciente, evaluar las dos opciones terapéuticas y sus resultados clínicos y oncológicos. Desde un inicio, no se planteó la posibilidad de randomizar las terapias, dado que cada paciente es evaluada en el Proceso Asistencial de Mama para elegir la mejor opción terapéutica de forma individualizada. Se ha estimado como punto de partida para la recogida de datos la fecha en que cada paciente fue intervenida.

La valoración, selección de las terapias adecuadas, aplicación de las mismas y seguimiento se ha llevado a cabo por un equipo multidisciplinar integrado por los Servicios de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Oncología Radioterápica, Ginecología, Radiología, Anatomía Patológica, Física, Oncología médica, Medicina Nuclear, Rehabilitación y Enfermería del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

3.2. **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

El Comité del Proceso Asistencial de la Mama del Hospital Universitario Miguel Servet aprobó en 2015 una serie de criterios de selección de pacientes candidatas a tratamiento con RIO como monoterapia en cáncer de mama:

- Edad > 45 años, pacientes en etapa peri o postmenopáusica
- Tamaño tumoral < 3 cm (T1, T2)
- Cirugías conservadoras
- Tumor unicéntrico
- Tumor unifocal
- Axila clínica y radiológicamente negativa
- Ausencia de invasión linfovascular
- Neoplasias de mama subtipos: Luminal A y B
- Her2neu negativo
- Resultado anatomopatológico: Ductal, Mucinoso, Tubular, Coloide

Como criterios de exclusión:

- Presencia de metástasis ganglionares o a distancia
- Portadoras de mutaciones BRCA1 o BRCA2
- Carcinoma intraductal puro extenso >30%
- Carcinoma lobulillar
- Quimioterapia neoadyuvante
- Tamaño mamario o localización en cuadrantes internos/surco mamario que imposibilite la técnica
- Contraindicación a uso de radioterapia

Todas las pacientes con patología tumoral mamaria son valoradas por el Comité de Tumores del Proceso asistencial, seleccionándose aquellas subsidiarias de tratamiento con CC y RIO.

El estado postmenopáusico se define como la presencia de amenorrea de 12 meses de duración tras un periodo de ciclos menstruales irregulares[171].

El estado perimenopáusico es diagnosticado de forma eminentemente clínica, por presentarse alteraciones en el ciclo menstrual, con diferencias en la duración de ciclos consecutivos de 7 ó más días, amenorrea igual o superior a 60 días, que presentan síntomas como sofocos, depresión, trastornos del sueño o sequedad vaginal; la determinación analítica puede contribuir, encontrándose elevación de la FSH (hormona folículo-estimulante) >15-25UI/L. El estradiol puede encontrarse en cifras normales en el periodo perimenopáusico temprano, aunque posteriormente desciende en el periodo tardío a cifras <15 pg/mL (<50pmol/L)[171–173].

3.3. EL DISPOSITIVO AXXENT XOFT®

El Dispositivo Axxent Xoft® (*Figura 11*) fue aprobado por la FDA en 2006. Se trata de un dispositivo portátil cuya fuente de energía son fotones[45]. Fue adquirido por el Hospital Universitario Miguel Servet y su primer uso se llevó a cabo en Mayo de 2015.

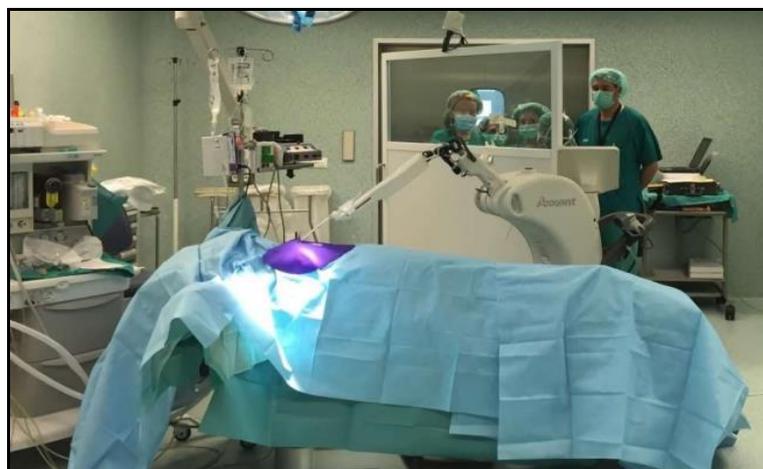


Figura 11. Dispositivo Axxent Xoft®.

3.3.1. CONTROL DE CALIDAD[20]:

Los sistemas de seguridad, compuestos electrónicos y las fuentes de radiación son verificados previamente a su uso por el S. de Física y Protección radiológica.

Se dispone de un kit de control de calidad y de un fantoma de material equivalente al agua con alojamiento de una cámara de ionización capaz de medir la radiación emitida por la fuente. Antes de utilizar el equipo, resulta imprescindible hacer unas comprobaciones básicas de tipo mecánico, electrónico y dosimétrico en el propio quirófano ([Tabla 23](#)).

	Diaria	Trimestral	Anual	Recepción de fuente nueva
Nivel y estado de agua	X			
Estado de los tubos	X			
Estado del catéter que contiene la fuente	X			
Interlocks: - Obstrucción del “pullback” - Bloqueo de ruedas - Conector del aplicador - Conector de la fuente (“nest”)	X			
Posiciones del “nest” con regla	X			
Factor de corrección del tiempo	X			
Detección del electrómetro		X		
Detección del flujo de agua (“propeller”)		X		
Repetibilidad de la posición del “nest”		X		
Verificación posicionamiento del “nest” según longitud, fuente y aplicador		X		
Posición absoluta de la fuente		X		
Posiciones relativas de la fuente con film				X
Distribución del haz de radiación con film				X
Linealidad del tiempo		X		
Seguridades y dispositivos de emergencia		X		
Revisar bomba de vacío		X		
Medida longitud fuente				X
Verificación longitud-balón	X			
Verificación aplicadores de piel con film			X	
Verificación cilindros vaginales con film			X	
Homogeneidad protector plomado			X	
Tabla 23. Pruebas de control de calidad del equipo y periodicidades.				

Se requieren unos 20min de preparación antes de poder introducir los datos del paciente. El resto de pruebas se realizan con periodicidades determinadas por el S. de Física con las protecciones adecuadas. Son obligatorias y prioritarias al uso del equipo para tratamiento.

3.3.2. DOSIMETRÍA

El cálculo de dosis en tratamientos de braquiterapia con el dispositivo Axxent Xofter® sigue el protocolo Task Group (TG) 43 de la American Association of Physicists in Medicine (AAPM)[174], al igual que si se tratara de una fuente puntual con isótopo radiactivo. El fabricante proporciona todos los valores de caracterización de la fuente de rayos X necesarios para modelar el sistema de planificación con el que hacer los cálculos. En el H.U. Miguel Servet, se trata de BrachyVision™ de Varian.

Para programar la dosimetría se importan las imágenes del paciente en el sistema de planificación y se dibujan la zona a tratar, órganos de riesgo, aplicador y dirección del catéter por el que discurre la fuente. Para cada paciente se calculan las posiciones que va a ocupar la fuente y los tiempos de irradiación en cada una de ellas, buscando conseguir que la isodosis correspondiente a la dosis prescrita se ajuste a la forma del volumen de tratamiento y que la irradiación a órganos de riesgo sea lo menor posible[20].

3.3.3. PROTECCIÓN DEL PERSONAL Y SEGURIDAD

El uso del equipo Axxent conlleva unos requisitos legales, ya que se trata de un equipo emisor de radiaciones para uso terapéutico. La puesta en marcha de la técnica ha venido precedida de la autorización por el Consejo de Seguridad Nuclear describiendo las características del equipo, su uso y las medidas de protección asociadas para cumplir con la legislación.

Las medidas de protección radiológica son menos complejas para Axxent que para un equipo de braquiterapia convencional con fuente radiactiva de alta actividad, dadas sus características. La energía es mucho menor y la radiación se detiene muy fácilmente. Se trata además de una fuente electrónica y por tanto, no tiene ningún riesgo mientras no se accione el botón de irradiación y puede ser detenido ante cualquier eventualidad.

Las medidas de Protección Radiológica pretenden que la exposición a radiación sea tan baja como sea razonable conseguir (principio ALARA) y las dosis siempre inferiores a los valores límite recogidos en la legislación (Reglamento de Protección Sanitaria contra Radiaciones Ionizantes). En nuestro país, el límite de dosis efectiva para trabajadores que puedan estar expuestos a radiaciones ionizantes en su actividad laboral es de 20mSv al año, y para miembros del público es de 1mSv al año. Dado el numeroso equipo que participa en las intervenciones y su rotación, se propuso considerar a todos como miembros de público, minimizando así los riesgos de exposición a radiación y simplificando el control dosimétrico.

Se realizaron unas medidas previas a su uso en los quirófanos. En el quirófano autorizado del Bloque del Hospital de Traumatología, el espesor y el material de las paredes resultó suficiente para proteger al personal fuera de la sala, salvo en las ventanas de las puertas de acceso. Por ello, se colocó un suplemento de cristal de alta densidad (cristal plomado) para asegurar el correcto blindaje en esa zona ([Figura 12](#)).



Figura 12. Imagen tomada del quirófano acondicionado para intervenciones RIO. Se aprecia el cristal plomado en la puerta.

En el quirófano autorizado del Hospital Materno-Infantil las paredes también resultaron seguras. El problema se halló en la gran holgura en las puertas y ventana de dispensación de material. Se colocó un cristal de alta densidad para proteger en el hueco de la ventana y dos mamparas plomadas tapando las puertas durante el tiempo de tratamiento.

Otra mampara móvil con la parte superior acristalada se emplea para proteger a quienes permanecen en el interior del quirófano aplicando el tratamiento y vigilando a la paciente.

3.4. ESQUEMA DEL PROCESO ASISTENCIAL DE MAMA

3.4.1. ANTES DE LA RIO

Las pacientes atendidas en el HU Miguel Servet con sospecha de cáncer de mama son remitidas desde el Programa de screening mayoritariamente, además de otros centros como el Hospital Nuestra Señora de Gracia (Zaragoza), Hospital Militar de la Defensa (Zaragoza), Hospital de Alcañiz, Hospital Obispo Polanco (Teruel) y Centros Privados. Con posterioridad a este estudio, su uso se ha ampliado a diferentes hospitales de la Comunidad Autónoma de Aragón.

Son valoradas inicialmente en la Consulta de la Unidad de Patología Mamaria, donde se realiza la anamnesis detallada ([Anexo 2](#)), acompañada de una exploración física minuciosa. Habitualmente las pacientes aportan mamografías y/o ecografías mamarias junto con una biopsia con aguja gruesa (BAG) en aquellas lesiones sospechosas. Cuando se confirma el diagnóstico de carcinoma, se determina el tipo histológico, status hormonal, estudio de Her2, Ki67 y CK19. En cuanto a la axila, el estudio se completa mediante una ecografía axilar bilateral; en caso de encontrarse adenopatías de aspecto sospechoso, se realiza una punción-aspiración con aguja fina (PAAF) de la misma. La RM no es una prueba que se realice de forma rutinaria; su indicación queda a criterio del S. de Radiología, en aquellas pacientes con patrón glandular denso (categoría D) y tumores de estirpe lobulillar para descartar multicentricidad y bilateralidad (aunque éste último criterio no sea aplicable a estas pacientes que, a priori, presentan carcinomas ductales).

El estudio de extensión incluye radiografía torácica, ecografía abdomino-pélvica y analítica sanguínea incluyendo marcadores tumorales (Ca 15.3 y CEA). Se realiza un estudio gammagráfico óseo en aquellos tumores de tamaños superiores a 2cm o N1.

Las pacientes con cáncer de mama seleccionadas para tratamiento con RIO ([3.1. Criterios de selección](#)), son remitidas a las Consultas de los Servicios quirúrgicos (Ginecología o Cirugía General) y Oncología radioterápica, informadas de su diagnóstico, opciones terapéuticas y decisión del Comité. Se explica la técnica y los riesgos potenciales, que aceptan mediante el consentimiento verbal y escrito; éste último fue diseñado específicamente y de forma conjunta por los servicios quirúrgicos y de Oncología radioterápica ([Anexo 3](#)).

3.4.2. EL TRATAMIENTO CON RIO

El día previo a la intervención, las pacientes acuden de forma ambulatoria al Servicio de Medicina Nuclear; allí se inyecta el radiotrazador intratumoral o periareolar y se comprueba su migración, lo que permitirá el estudio de ganglio centinela.

Las pacientes ingresan el mismo día de la cirugía. En caso de precisar la colocación de un arpón localizador, son trasladadas al S. de Radiología preoperatoriamente.

La intervención se realiza en quirófanos especialmente acondicionados para ello. Es llevada a cabo por los Servicios de Cirugía General y Ginecología de forma independiente. Las pacientes intervenidas por el S. de Cirugía General recibieron antibioterapia profiláctica preoperatoria con Amoxicilina-ácido clavulánico 2g o Fosfomicina 4g intravenosos, en aquellas alérgicas a penicilinas, siguiendo las pautas de la Comisión de Infecciones del HU Miguel Servet. Las pacientes intervenidas por el S. de Ginecología no recibieron profilaxis antibiótica. La intervención puede también ser llevada a cabo en régimen de Cirugía Mayor Ambulatoria, aunque mayoritariamente se realizan con ingreso de al menos un día.

3.4.2.1. Durante la Cirugía

Bajo anestesia general, la exéresis del tumor mamario se lleva a cabo mediante cirugía conservadora o técnicas oncoplásticas. Los márgenes del tumor extirpado son estudiados por el S. de Anatomía Patológica intraoperatoriamente para confirmar la ausencia de afectación, antes de aplicar la RIO.

Durante las primeras fases de la intervención, el equipo de Física realiza los controles de seguridad. Una vez confirmados, el S. de Oncología Radioterápica procede al llenado y adaptación del balón aplicador a la cavidad del lecho de la tumorectomía en dependencia del tamaño del mismo. La geometría del volumen de tratamiento es siempre una superficie esférica, con un diámetro mayor o menor en función del tamaño y llenado del balón. Esto permite simplificar mucho los cálculos dosimétricos pudiendo elaborar unos mapas de posiciones y tiempos para los tamaños de globo disponibles, y llenados de 5 en 5cc. Se consigue así unas isodosis esféricas e impartir los 20Gy prescritos en la propia superficie del balón.

La dosimetría mediante estos mapas implica ciertos condicionantes, resultando imprescindibles algunos gestos intraoperatorios:

- Llenado de balón: se deben tener en cuenta dos consideraciones. En primer lugar, el balón debe ajustarse y llenarse de 5 en 5 cc según los atlas predeterminados. Además, se debe asegurar la ausencia de burbujas aéreas dentro del balón, que pueden atenuar y modificar la dosis.
- El contacto entre el tejido y el balón debe ser directo y sin interposición de aire, ya que causaría una subdosificación por el gradiente de dosis.
- El espesor de tejido entre el balón y la piel debe ser superior o igual a 1cm para evitar la radiotoxicidad sobre la piel. La dosis decae progresivamente conforme aumenta la distancia.
- En algunas pacientes, principalmente con tumores en plano medio-posterior, se puede colocar una placa protectora retropectoral que minimiza la irradiación de los órganos torácicos.

Una vez inflado el balón, se aproximan los bordes posicionando el tejido mamario contra el balón, “envolviéndolo”, mediante puntos de sutura monofilamento irreabsorbible 2/0 ([Figura 13](#)). Se colocan unos drenajes penrose para evitar dañar la piel por la sutura.

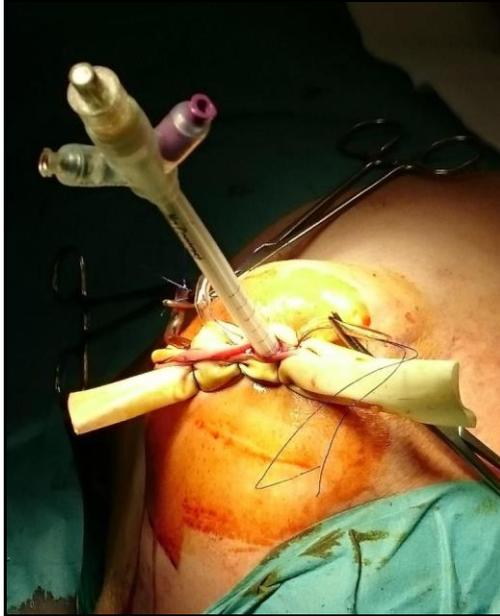


Figura 13. Aplicación de RIO. Cobertura del balón por tejido mamario y piel. Protección dérmica de la sutura con drenajes tipo Penrose.

Se comprueba que la distancia del balón aplicador a la piel es igual o superior a 10mm mediante ecografía. En caso de no conseguirse la distancia mínima, se readaptan los puntos de sutura. En aquellos casos en los que puede resultar complejo conseguir esa distancia, especialmente en mamas pequeñas o tumores en plano anterior, se puede optar por no acercar los bordes y emplear retractor tipo LoneStar ([Figura 14](#)). Se cubre a la paciente y heridas con paños estériles y se cubre con un dispositivo FlexiShield.

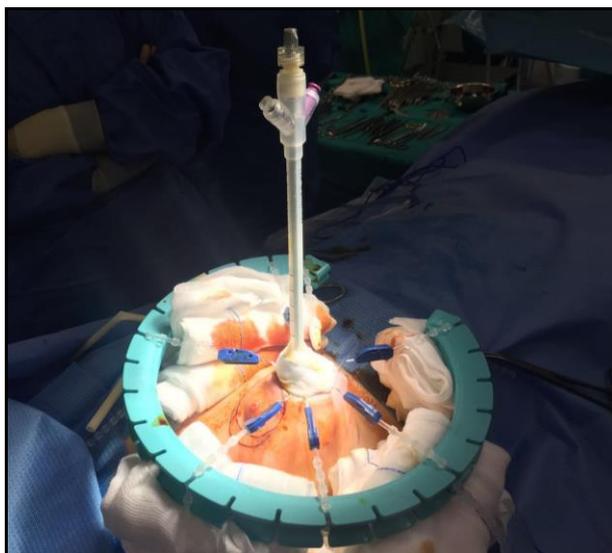


Figura 14. Aplicación de RIO empleando retractor LoneStar

Para aplicar la RIO, únicamente el personal necesario permanece en el interior del quirófano (Radiofísico, Oncólogo radioterapeuta), quienes se colocan detrás de una pantalla protectora (*Figura 15*). Se aplica una dosis de 20Gy; el tiempo de aplicación varía en función de los cálculos previos y tamaño del balón aplicador.



Figura 15. Pantalla protectora empleada en quirófano. Imagen tomada antes de comenzar la irradiación.

Una vez finalizada la terapia, se retira el dispositivo y se procede al cierre de la herida.

Habitualmente, se procede al alta a las 24h de la intervención, previa valoración por el equipo quirúrgico que ha atendido a la paciente y por el S. de Oncología Radioterápica y Rehabilitación, explicándose las recomendaciones y pautas domiciliarias.

Una vez obtenido el resultado anatomopatológico definitivo, las pacientes son nuevamente valoradas en el Proceso Asistencial de Mama, consensuando un tratamiento adyuvante individualizado.

3.4.2.2. El manejo axilar

En cuanto al manejo axilar, a las pacientes se les somete a un estudio de detección del ganglio centinela.

El día previo a la cirugía, se inyecta el radiotrazador (3mCi de ^{99m}TC -nanocoloide de albúmina humana) dentro del tumor o en su periferia (inyección profunda) o de forma superficial en localización retroareolar o subdérmica. La inyección puede llevarse a cabo en el S. de Medicina Nuclear o en el S. de Radiología en caso de tumores no palpables.

Posteriormente se obtiene la linfogammagrafía, imagen de proyección en la gammacámara entre 2 y 24h después de la inyección. Se toma una proyección anterior para visualizar ganglios en cadena mamaria interna, intramamarios o subclaviculares, y una oblicua anterior del lado afecto para visualizar ganglios axilares que pudiesen estar enmascarados por la actividad en el punto de inyección.

Pueden identificarse ganglios centinela y ganglios secundarios. Aquellos casos sin migración del trazador, son sometidos a una segunda reinyección previo a la cirugía.

En quirófano, una sonda gammadetectora ayuda a la localización del ganglio centinela en el punto de máxima actividad y sobre el que se realiza la incisión y guía en la disección profunda.

Se consideran ganglios centinela aquellos con un índice de cuentas ganglio/fondo ex vivo >10:1. No se consideran centinelas aquellos con un contaje inferior a 10% del ganglio centinela.

Los ganglios centinela son remitidos al S. de Anatomía Patológica; son procesados mediante técnica OSNA (*One-step nucleic acid amplification*) en aquellos tumores CK19+, o empleando el método convencional en aquellas con CK19-. La interpretación de los resultados se especifica en la [Tabla 24](#).

Tabla 24. Estudio y resultados de la BSGC					
		Resultado			
	Parámetro	Negativo	Células tumorales aisladas	Micrometástasis	Macrometástasis
OSNA (CK19+)	Nº de copias	-	<250 copias	250-5,000 copias	>5,000 copias
Hematoxilina-eosina (CK19-)	Acúmulos tumorales	-	<0.2mm	0.2-2mm	≥2mm

La actitud ante estos resultados ha cambiado progresivamente en nuestro centro.

Las pacientes de ambas cohortes intervenidas hasta 2016, inclusive, que presentaron un ganglio afecto informado de forma intraoperatoria, fueron sometidas a LA en el mismo acto quirúrgico.

Sin embargo, a partir de 2017 se implantaron los criterios de Giuliano determinados en el estudio ACOSOG Z0011[39], es decir: en aquellos tumores <5cm, subsidiarios de una CC, sin QT neoadyuvante y con afectación de 1 ó 2 ganglios centinelas positivos, no resulta preciso realizar una cirugía axilar adicional (linfadenectomía).

Ante pN0 (ausencia de afectación axilar), no se realiza ningún tratamiento adicional axilar. Ante un ganglio centinela positivo, la actitud a seguir se detalla en el siguiente algoritmo ([Figura 16](#)).

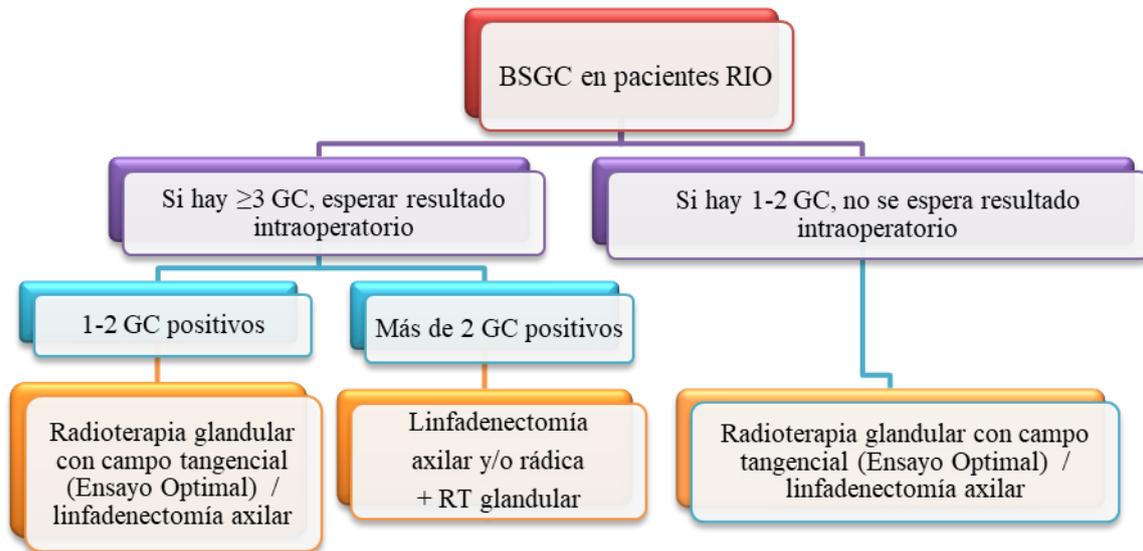


Figura 16. Actitud ante ganglio centinela (GC) positivo.

En pacientes con afectación axilar limitada a 1-3 ganglios, existe controversia sobre los tratamientos más adecuados, tal y como se ha detallado en la introducción. En nuestro centro, algunas pacientes eran incluidas en el ensayo OPTIMAL[44] mientras que en otras se llevaba a cabo una cirugía diferida.

3.5. CRITERIOS DE ADYUVANCIA

Una vez obtenido el resultado anatomopatológico definitivo, los casos son valorados para decidir un tratamiento individualizado.

Se solicita la plataforma genómica OncotypeDx en caso de:

- Edad < 70 años
- Cirugía en los dos meses previos
- Her2 negativo
- RE positivos
- pN0 o pN1mic
- Pacientes susceptibles de quimioterapia adyuvante
- En pacientes postmenopáusicas: pT1b, pT1c o pT2.
- En pacientes premenopáusicas:
 - i. pT1c o pT2
 - ii. pT1b con ILV, grado nuclear 3 o Ki67 >14%.

En dependencia de los resultados, el S. de Oncología Médica decide la posibilidad de aplicar un tratamiento quimioterápico adyuvante. Los grupos terapéuticos más empleados son taxanos, antraciclinas y la combinación CMF (Ciclofosfamida, metotrexate y fluoruracilo).

Las pacientes tratadas con RIO pueden complementar la terapia con RTE en dependencia de los resultados anatomopatológicos definitivos. Entre los principales motivos destacan: afectación ganglionar, resultado histológico de CLI, presencia de invasión linfovascular extensa, multifocalidad, afectación de márgenes quirúrgicos o tamaño tumoral >35mm. En estos casos, la RIO se considera un boost o sobreimpresión del lecho tumoral.

Dado que las pacientes intervenidas con RIO como monoterapia presentan receptores estrogénicos positivos, a todas se les propuso tratamiento con hormonoterapia adyuvante.

3.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se ha tomado como nivel de significación $p < 0,05$. Todos los cálculos estadísticos se han realizado utilizando el software estadístico R versión 3.1.3 ([www. https://www.r-project.org/](https://www.r-project.org/)).

Análisis descriptivo

Se calcularon la distribución de frecuencias y los porcentajes de cada categoría para cada variable cualitativa. La distribución de las variables continuas se contrastó mediante la prueba de Shapiro–Wilk (prueba de bondad de ajuste a una distribución normal). Las variables con distribución normal se describieron con la media y la desviación estándar como medidas de tendencia central y de dispersión respectivamente. Para aquellas variables que no seguían una distribución normal se utilizó la mediana como medida de tendencia central la mediana y como medida de dispersión el rango intercuartílico (percentil 25 - percentil 75).

Contraste de hipótesis

Para comparar proporciones de las variables categóricas, se utilizó la prueba de la chi cuadrado con corrección de continuidad. Para las variables continuas se utilizaron las pruebas de la t de Student o la U de Mann-Whitney para comparar variables con distribución normal y no normal, respectivamente. Igualmente, la comparación de tres variables se llevó a cabo mediante análisis de la varianza (ANOVA) o la prueba H de Kruskal-Wallis si se trataba de variables con distribución normal o no normal, respectivamente.

Los Odds Ratio (OR) se calcularon a partir de modelos de regresión logística, siendo la variable dependiente la ocurrencia/ausencia del evento y la/s variables independientes aquellas que se consideraron de interés.

Análisis de supervivencia.

La representación gráfica se realizó mediante el cálculo del estimador de Kaplan-Meier y para las comparaciones de supervivencia entre grupos se ha usado el log-rank test. Para modelar la relación entre la tasa de supervivencia, el tiempo y la posible relación con diferentes variables registradas para cada sujeto se utilizaron modelos multivariantes de regresión de riesgos proporcionales de Cox. En el modelo se incluyeron las variables que se consideraron más influyentes. Para calcular la significación de cada coeficiente del modelo se utilizó el estadístico de Wald.

3.7. **VARIABLES RECOGIDAS**

Se han desarrollado dos cuestionarios que recogen la información que a continuación se detalla.

3.7.1. **Epidemiológicas** ([Anexo 2](#))

- Edad (años)
- Género (masculino / femenino)
- Profesión
- Procedencia: rural / urbana
- Antecedentes personales:
 - i. Ginecológicos: edad de menarquía, menopausia, edad de paridad, lactancia materna (sí / no, número total de meses), terapia hormonal sustitutiva (número de años), cáncer de mama previo
 - ii. Médicos: Riesgo ASA (*American Society of Anesthesiologist*)[175], presencia de cardiopatía, HTA, fibromialgia, diabetes mellitus, enfermedades del colágeno / autoinmunes, hábitos tóxicos (alcohol, tabaco), obesidad, otras comorbilidades.
- Antecedentes familiares: cáncer de mama u ovario en familiares de primer o segundo grado, edad pre o post-menopáusica de aparición del cáncer en el familiar.
- Exploración: peso (kg), talla (m²), IMC (Kg/m²).

3.7.2. **Tumorales** ([Anexo 2](#))

- i. Localización mama: derecha / izquierda / bilateral, cuadrante (supero-externo, supero-interno, ínfero-externo, ínfero-interno, retroareolar, cola axilar, unión de cuadrantes externos / internos / superiores / inferiores).
- ii. Anatomía patológica: tipo histológico (CDI, CDis, CLI, variantes), Nottingham (diferenciación glandular, pleomorfismo, tasa mitótica, total), IHQ (RE, RP, Her2-neu, CK19, CK 5/6, e-cadh, p53, Ki67)
- iii. Tamaño en pruebas de imagen (mm) (ecografía, mamografía o RM)

3.7.3. Resultados

3.7.3.1. Terapéuticos y anatomopatológicos ([Anexo 2](#))

- Fechas de detección, BAG, primera consulta en el Proceso de Mama, intervención
- Tratamiento
 - i. Profilaxis antibiótica (sí / no, especificar principio activo y dosis)
 - ii. Tipo de intervención (cirugía conservadora, oncoplastia)
 - iii. Ampliación de márgenes por estudio intraoperatorio de márgenes afectos
 - iv. BSGC, LA
 - v. Colocación de placa protectora
 - vi. Bordes dérmicos mínimos (mm)
 - vii. Tiempo quirúrgico y de RIO (min)
 - viii. Estancia postoperatoria (días)
- Anatomía patológica definitiva:
 - i. Tamaño (mm)
 - ii. Márgenes quirúrgicos (afectos, libres, libres tras rescisión)
 - iii. Presencia de componente CDis
 - iv. Estadiaje TN

3.7.3.2. Oncológicos ([Anexo 2](#))

- Recurrencia: diagnosticada con seguimiento mamográfico anual, definida como:
 - i. Local (próximas a la localización del tumor primario, como máximo a 2 cm de la cavidad),
 - ii. Distante (en otro cuadrante de la mama, a más de 2 cm del lecho quirúrgico)
 - iii. Regional (en la pared torácica y afectando ganglios linfáticos axilares, supraclaviculares o mamarios internos)
 - iv. Ganglionar:
 1. Axilar
 2. Supraclavicular
- Presencia o no de metástasis
- Supervivencia global y libre de enfermedad

3.7.3.3. Complicaciones ([Anexo 4](#))

- Dermatitis: para la graduación y cuantificación de esta complicación se ha empleado la escala: *Acute and Late Radiation Morbidity Scoring Schema*, desarrollada por de la RTOG (Radiation Oncology Therapy Group). [145]
- Hematoma, seroma e infección: para la cuantificación de estas complicaciones se han empleado las escalas desarrolladas en la *Common*

Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) por la National Institutes of Health National Cancer Institute [146]

- Dolor, edema, fibrosis / necrosis grasa, telangiectasia, linfedema, retracción / atrofia, úlcera: estas complicaciones se han cuantificado empleando los Cuestionarios *Lent-Soma (Late effects of normal tissue-subjective, objective, management, and analytic)* de la NHS Foundation [147]
- Engrosamiento cutáneo: definida por criterio ecográfico en el seguimiento como dermis >2mm.
- Fístula: definida como un retraso en la cicatrización de la herida.

3.8. ASPECTOS ÉTICOS

El presente trabajo es un estudio descriptivo y analítico con recogida de información de pacientes evaluadas y tratadas por un Comité interdisciplinar de patología tumoral mamaria. Se trata de un procedimiento aprobado y con eficacia demostrada en múltiples publicaciones. Todas las pacientes han sido informadas y dado su consentimiento, tanto verbal como escrito ([Anexo 3](#)).

Con el fin de asegurar la confidencialidad y el anonimato de los datos recogidos, se ha asignado a cada paciente un código numérico (distinto de su número de historia clínica), correlacionándose en otra tabla independiente a la cual solo el investigador tiene acceso.

Toda la información obtenida del estudio se presenta únicamente en forma de datos agregados y nunca de forma individualizada.

La mayoría de las variables son datos recogidos de forma habitual en la historia clínica, precisándose exclusivamente el acceso a la misma para su estudio. No hay interferencia con la práctica asistencial habitual. No se ha precisado una póliza de seguros, dada la ausencia de procedimientos invasivos.

Este estudio cuenta con la aprobación por el Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad de Aragón (CEICA) con fecha 26 de julio de 2017 (Acta N°14/2017).

3.9. CONFLICTOS DE INTERESES Y PRESUPUESTO

El doctorando y su directora declaran la ausencia de conflictos de intereses.

El presente proyecto de tesis doctoral ha sido galardonado con el Premio Accésit otorgado por la Fundación Mutual Médica en el año 2018. Dicha entidad no ha participado ni ha influido en el proceso de elaboración o redacción del proceso, habiéndose dedicado la dotación económica al análisis estadístico de los resultados por un estadístico externo ajeno.

4. RESULTADOS

4.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y TUMORALES (I)

		Todos	RTE (n=208)	RIO (n=217)	p	n
Factores dependientes del paciente						
Edad (años)*		66.1 ± 9.7	64.8 ± 9.9	67.2 ± 9.5	0.011	423 [ⓓ]
Estancia (días)*		1.3 ± 2	1.5 ± 3	1.1 ± 0.6	0.079	418
Riesgo ASA	1	86 (20.3%)	52 (25%)	34 (15.8%)	0.027	423
	2	275 (65%)	132 (63.5%)	143 (66.5%)		
	3	62 (14.7%)	24 (11.5%)	38 (17.7%)		
Factores dependientes del tumor (I)						
Mama	Derecha	210 (49.4%)	97 (46.6%)	113 (52.1%)	0.306	425
	Izquierda	215 (50.6%)	111 (53.4%)	104 (47.9%)		
BAG	CDI	410 (96.5%)	201 (96.6%)	209 (96.3%)	1	425
	Variantes	15 (3.5%)	7 (3.4%)	8 (3.7%)		
Escala Nottingham	1	116 (27.3%)	35 (16.8%)	81 (37.3%)	<0.001	425
	2	289 (68%)	155 (74.5%)	134 (61.8%)		
	3	20 (4.7%)	18 (8.7%)	2 (0.9%)		
Escala Scarff-Bloom-Richardson modificada	3	8 (1.88%)	4 (1.92%)	4 (1.84%)	0.137	425
	4	29 (6.82%)	11 (5.29%)	18 (8.29%)		
	5	112 (26.4%)	56 (26.9%)	56 (25.8%)		
	6	197 (46.4%)	92 (44.2%)	105 (48.4%)		
	7	65 (15.3%)	33 (15.9%)	32 (14.7%)		
	8	11 (2.59%)	9 (4.33%)	2 (0.92%)		
	9	3 (0.71%)	3 (1.44%)	0 (0.00%)		
*Media ± desviación estándar. ASA : American Society Anesthesiologists. BAG : biopsia con aguja gruesa. CDI : carcinoma ductal infiltrante. [ⓓ] : 2 pacientes en la cohorte RIO presentaron cáncer de mama bilateral; por ello el n° global de pacientes es 423 y n° global de casos es de 425.						

Características Clínicas y Tumorales (II)

		Todos	RTE (n=208)	RIO (n=217)	p	n
Factores dependientes del tumor (II)						
Receptores hormonales	RE+/RP+	382 (89.9%)	186 (89.4%)	196 (90.3%)	0.884	425
	RE+/RP-	43 (10.1%)	22 (10.6%)	21 (9.7%)		
Her2 amplificado		1 (0.2%)	0	1 (0.5%)	1	425
Ki67 *		21.0 ± 14.9	19.1 ± 13.7	22.8 ± 15.8	0.011	425
Focalidad	Unifocal	353 (83%)	175 (84.1%)	178 (82%)	0.846	425
	Bifocal	40 (9.4%)	18 (8.7%)	22 (10.1%)		
	Multifocal	32 (7.5%)	15 (7.2%)	17 (7.8%)		
Resultado AP	CDI	382 (89.9%)	192 (92.3%)	190 (87.6%)	0.350	425
	CLI	11 (2.6%)	4 (1.9%)	7 (3.2%)		
	CDis	1 (0.2%)	0 (0%)	1 (0.4%)		
	Otros	31 (7.3%)	12 (5.8%)	19 (8.8%)		
Resultado BSGC	Negativo	269 (64.4%)	126 (61.2%)	143 (67.5%)	0.519	418
	Micrometástasis	62 (14.8%)	33 (16%)	29 (13.7%)		
	Macrometástasis	69 (16.5%)	36 (17.5%)	33 (15.6%)		
	Células aisladas	18 (4.3%)	11 (5.3%)	7 (3.3%)		
ILV		46 (13.7%)	30 (21.3%)	16 (8.2%)	0.001	335
Estadio	IA	242 (56.9%)	116 (55.7%)	126 (58.1%)	0.779	425
	IB	48 (11.3%)	26 (12.5%)	22 (10.1%)		
	IIA	87 (20.5%)	39 (18.8%)	48 (22.1%)		
	IIB	36 (8.5%)	22 (10.6%)	14 (6.4%)		
	IIIA	9 (2.1%)	5 (2.4%)	4 (1.8%)		
	0	3 (0.7%)	0 (0%)	3 (1.4%)		
*Media ± desviación estándar. ASA : American Society Anesthesiologists. CDI : carcinoma ductal infiltrante. CLI : carcinoma lobulillar infiltrante. CDis : carcinoma ductal in situ. BSGC : biopsia selectiva de ganglio centinela. ILV : invasión linfovascular. CC : cirugía conservadora.						

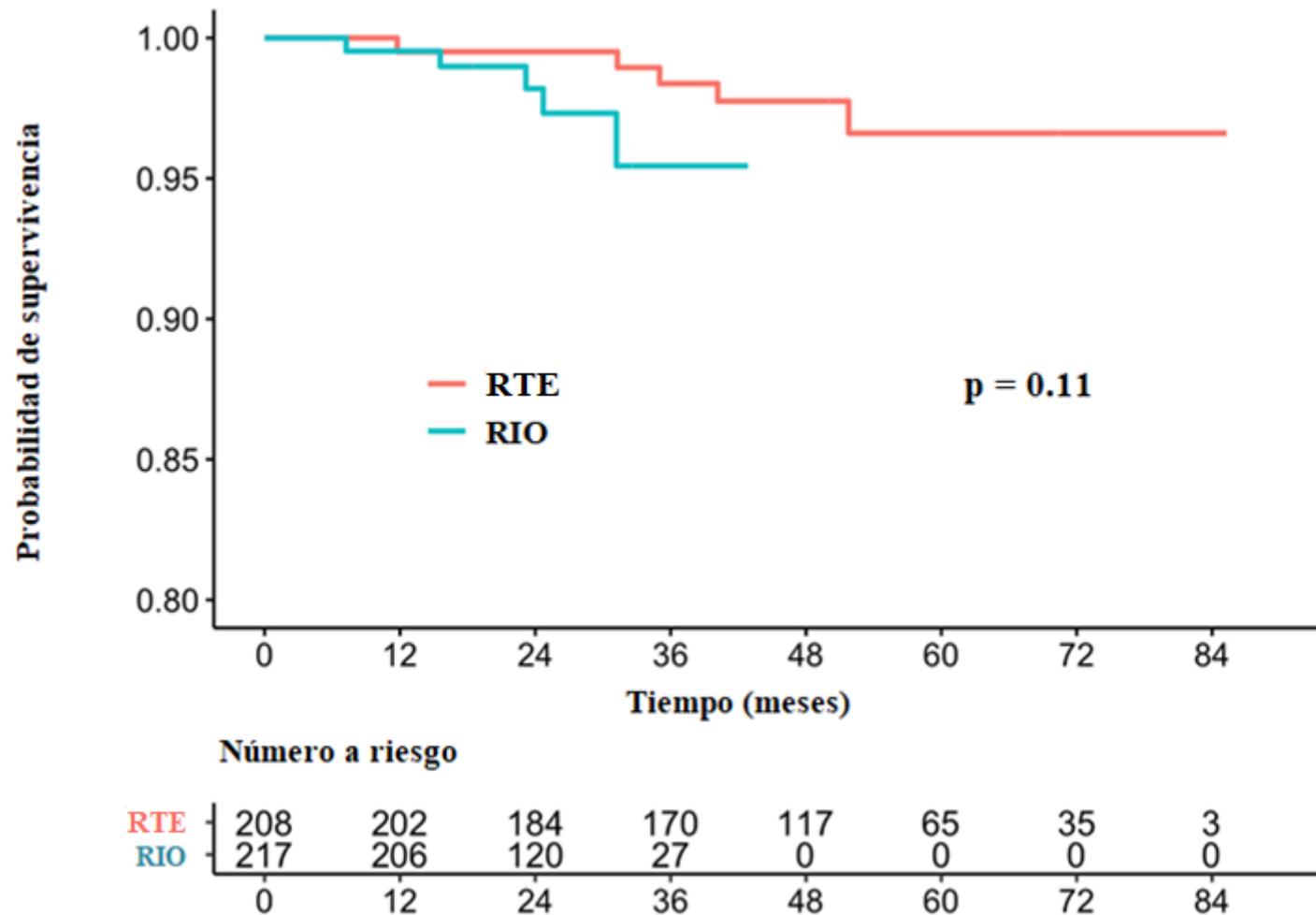
4.2. CARACTERÍSTICAS QUIRÚRGICAS, REINTERVENCIONES Y COMPLICACIONES GRAVES

		Todos	RTE	RIO	p	n
Factores quirúrgicos						
Tipo de cirugía	CC	407 (95.8%)	204 (98.1%)	203 (93.5%)	0.04	425
	Oncoplástica	18 (4.2%)	4 (1.9%)	14 (6.5%)		
LA (IQ inicial)		39 (9.2%)	31 (14.9%)	8 (3.7%)	<0.001	425
Tiempo IQ (min)*		143 ± 34.3	133 ± 29.3	154 ± 35.6	<0.001	418
Reintervenciones y complicaciones graves						
Reintervención		36 (8.5%)	17 (8.2%)	19 (8.8%)	1	425
Tipo de reintervención	Rescisión	16 (44.4%)	10 (58.8%)	6 (31.6%)	0.165	36
	MRM	1 (2.8%)	0	1 (5.3%)		
	LA	6 (16.7%)	1 (5.9%)	5 (26.3%)		
	Por complicación	13 (36.1%)	6 (35.3%)	7 (36.8%)		
Complicaciones graves \varnothing						
Hematoma G3		7 (1.6%)	4 (1.9%)	3 (1.4%)	1	424
Infección G2-3		7 (1.6%)	3 (1.4%)	4 (1.8%)	1	424
Fístula / dehiscencia		4 (0.9%)	1 (0.5%)	3 (1.4%)	1	424
Radiodermatitis G3		17 (4%)	14 (6.7%)	3 (1.4%)	0.01	424
<p>*Media ± desviación estándar. CC: cirugía conservadora. IQ: intervención quirúrgica. LA: linfadenectomía axilar. RT: radioterapia. MRM: mastectomía radical modificada. \varnothing: exclusión de 1 caso tratado con MRM, n° total de 424. Hematoma G3: requiere intervención quirúrgica urgente. Infección G2: requiere tratamiento antibiótico intravenoso. Infección G3: requiere tratamiento quirúrgico urgente. Radiodermatitis G3: descamación húmeda confluyente, edema importante.</p>						

4.3. RESULTADOS DE LAS TERAPIAS ADYUVANTES. RESULTADOS ONCOLÓGICOS Y MORTALIDAD

		Todos	RTE	RIO	p	n
Terapias adyuvantes						
RT adyuvante	No	147 (34.6%)	0	147 (67.7%)	<0.001	425 [ⓓ]
	Glandular	246 (57.9%)	201 (96.6%)	45 (20.7%)		
	Glandular y axilar	18 (4.2%)	7 (3.4%)	11 (5.1%)		
	Rechazada	14 (3.3%)	0	14 (6.5%)		
Hormonoterapia		419 (99.1%)	208 (100%)	211 (98.1%)	0.124	423
Quimioterapia		95 (22.7%)	54 (26.2%)	41 (19.3%)	0.119	418
Resultados oncológicos						
Recurrencia local		3 (0.7%)	1 (0.5%)	2 (0.9%)	1	425
Metástasis		3 (0.7%)	1 (0.5%)	2 (0.9%)	1	423
Defunción		9 (2.1%)	6 (2.9%)	3 (1.4%)	0.331	423
Seguimiento (meses)*		37.2 ± 19.2	50.6 ± 18	24.4 ± 8	<0.001	423
* Media ± desviación estándar. [ⓓ] : 2 pacientes en la cohorte RIO presentaron cáncer de mama bilateral; por ello el n° global de pacientes es 423 y n° global de casos es de 425.						

4.4. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA



4.5. ANÁLISIS DE RADIODERMITIS (GRADOS RTOG/EORTC)

	Grados de Radiodermatitis (RTOG/EORTC)				p	n
	G0	G1	G2	G3		
Radiodermatitis precoz					<0.0001	
RIO	172 (76,2%)	39 (20%)	4 (2.5%)	1 (0.6%)		216
RIO + radiación externa adyuvante	8 (14.3%)	34 (60%)	12 (21.4%)	2 (3.6%)		56
RTE	63 (30%)	94 (45%)	37 (18%)	14 (6.7%)		208
Radiodermatitis tardía					0.092	
RIO exclusiva	158	2	0	0		160
RIO + radiación externa adyuvante	53	2	0	0		55

RTOG/EORTC: *Acute and Late Radiation Morbidity Scoring Schema*[145]. G: grado.

RTOG precoz (radiodermatitis aguda): G0: sin cambios. G1: eritema leve o sordo, depilación, escamación seca, disminución de la sudoración. G2: eritema brillante, descamación húmeda y parcheada, edema moderado. G3: descamación húmeda confluyente, edema importante.

RTOG tardía (6 meses después de finalizar el tratamiento): G0: ausente. G1: atrofia leve, cambios de pigmentación, pérdida leve de cabello, ligera induración y pérdida de grasa subcutánea. G2: atrofia parcheada, telangiectasia moderada, pérdida total de cabello, fibrosis moderada, contractura leve <10%. G3: atrofia severa, telangiectasia marcada, induración severa, pérdida de tejido subcutáneo, contractura >10%.

4.6. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE COMPLICACIONES COHORTE RIO

Complicaciones Precoces					
	G0	G1	G2	G3	Total
Seroma mama	31 (14.4%)	159 (73.6%)	26 (12%)	0	216
Seroma axila	159 (73.6%)	45 (20.8%)	12 (5.5%)	0	216
Hematoma	188 (87%)	17 (7.9%)	7 (3.2%)	4 (1.9%)	216
Infección	187 (86.6%)	25 (11.6%)	3 (1.4%)	1 (0.5%)	216
Engrosamiento cutáneo	61 (28.2%)	155 (71.8%)	0	0	216
Edema glandular	40 (18.5%)	174 (80.6%)	2 (0.9%)	0	216
Fibrosis/Necrosis grasa (≤ 6 meses)	185 (86.9%)	23 (10.8%)	5 (2.3%)	0	213
Complicaciones Tardías					
	G0	G1	G2	G3	Total
Dolor	183 (84.7%)	31 (14.4%)	2 (0.9%)	0	216
Telangiectasia	207 (95.8%)	7 (3.2%)	2 (0.9%)	0	216
Retracción/atrofia	182 (84.3%)	32 (14.8%)	2 (0.9%)	0	216
Úlcera/Fístula	209 (96.8%)	0	4 (1.9%)	3 (1.4%)	216
Fibrosis/Necrosis grasa (> 6 meses)	161 (78.9%)	38 (18.6%)	5 (2.5%)	0	204
Hiperpigmentación	200 (93.5%)	14 (6.5%)	0	0	214
Linfedema	172 (92.5%)	12 (6.5%)	2 (1.1%)	0	186

4.7. ANÁLISIS POR SUBGRUPOS DE FACTORES ASOCIADOS AL USO DE RIO Y COMPLICACIONES (I)

		Análisis conforme al tamaño del balón intracavitario			Análisis conforme a la distancia mínima entre piel y balón intracavitario. Distancia mínima (mm)			
		3-4cm	4-5cm	p	(8.4,11.6]	(11.6,14]	(14,31]	p
IMC (kg/m ²)		28 ± 5.3	30.5 ± 3.4	0.012	27.4 ± 5.2	27.5 ± 4.2	30.0 ± 5.8	0.005
Distancia mínima (mm)		13.2 ± 3.1	15.6 ± 3.5	0.016				
Tiempo RIO (min)		11.5 ± 8.2	14.9 ± 1.4	<0.001				
Tiempo de intervención (min)		151 ± 35	181 ± 32.5	0.002				
Máxima Radiodermatitis precoz RIO	G0	157 (78.5%)	15 (93.8%)	0.536	50 (69.4%)	55 (77.5%)	64 (92.8%)	0.001
	G1	38 (19%)	1 (6.2%)		17 (23.6%)	16 (22.5%)	5 (7.25%)	
	G2	4 (2%)	0		4 (5.6%)	0	0	
	G3	1 (0.5%)	0		1 (1.4%)	0	0	
Máxima radiodermatitis RIO tardía	G0	149 (98.7%)	9 (100%)	1	53 (100%)	53 (98.1%)	49 (98%)	0.766
	G1	2 (1.32%)	0		0	1 (1.8%)	1 (2%)	

Análisis por Subgrupos de factores asociados al uso de RIO y Complicaciones (II)

		Análisis conforme al tamaño del balón intracavitario			Profilaxis antibiótica		
		3-4cm	4-5cm	p	No	Sí	p
Máxima dermatitis precoz RIO	G0	157 (78.5%)	15 (93.8%)	0.536	109 (83.2%)	63 (74.1%)	0.126
	G1	38 (19.0%)	1 (6.25%)		21 (16%)	18 (21.2%)	
	G2	4 (2.0%)	0		1 (0.7%)	3 (3.5%)	
	G3	1 (0.5%)	0		0	1 (1.2%)	
Engrosamiento cutáneo	G0	60 (30%)	1 (6.2%)	0.045	34 (26%)	27 (31.8%)	0.440
	G1	140 (70%)	15 (93.8%)		97 (74%)	58 (68.2%)	
Seroma	No	30 (15%)	1 (6.2%)	0.823	13 (9.9%)	18 (21.2%)	0.104
	Asintomático	145 (72.5%)	14 (87.5%)		100 (76.3%)	59 (69.4%)	
	Punción	25 (12.5%)	1 (6.2%)		18 (13.7%)	8 (9.4%)	
Hematoma	G0	174 (87%)	14 (87.5%)	0.637	115 (87.8%)	73 (85.9%)	0.524
	G1	16 (8%)	1 (6.2%)		10 (7.6%)	7 (8.2%)	
	G2	6 (3%)	1 (6.2%)		5 (3.8%)	2 (2.4%)	
	G3	4 (2%)	0 (0.00%)		1 (0.7%)	3 (3.5%)	
Infección	G0	173 (86.5%)	14 (87.5%)	1	114 (87%)	73 (85.9%)	0.387
	G1	23 (11.5%)	2 (12.5%)		13 (9.9%)	12 (14.1%)	
	G2	3 (1.5%)	0		3 (2.3%)	0	
	G3	1 (0.5%)	0		1 (0.7%)	0	
Dolor	G0	170 (85%)	13 (81.2%)	0.196	110 (84%)	73 (85.9%)	0.854
	G1	29 (14.5%)	2 (12.5%)		20 (15.3%)	11 (12.9%)	
	G2	1 (0.5%)	1 (6.25%)		1 (0.7%)	1 (1.2%)	

Análisis por Subgrupos de factores asociados al uso de RIO y Complicaciones (III)

		Análisis conforme al tamaño del balón intracavitario			Profilaxis antibiótica		
		3-4cm	4-5cm	p	No	Sí	p
Edema glandular	G0	38 (19%)	2 (12.5%)	0.779	21 (16%)	19 (22.4%)	0.331
	G1	160 (80%)	14 (87.5%)		108 (82.4%)	66 (77.6%)	
	G2	2 (1%)	0		2 (1.5%)	0	
Telangiectasia	G0	191 (95.5%)	16 (100%)	1	130 (99.2%)	77 (90.7%)	0.003
	G1	7 (3.5%)	0		1 (0.7%)	6 (7%)	
	G2	2 (1%)	0		0	2 (2.3%)	
Retracción o atrofia	G0	169 (84.5%)	13 (81.2%)	0.755	113 (86.3%)	69 (81.2%)	0.567
	G1	29 (14.5%)	3 (18.8%)		17 (13%)	15 (17.6%)	
	G2	2 (1%)	0		1 (0.7%)	1 (1.2%)	
Úlcera	G0	193 (96.5%)	16 (100%)	1	126 (96.2%)	83 (97.6%)	1
	G2	4 (2%)	0		3 (2.3%)	1 (1.2%)	
	G3	3 (1.5%)	0		2 (1.5%)	1 (1.2%)	
Fibrosis o necrosis grasa	G0	125 (62.5%)	7 (43.8%)	0.231	81 (61.8%)	51 (60%)	0.869
	G1	63 (31.5%)	8 (50%)		43 (32.8%)	28 (32.9%)	
	G2	12 (6%)	1 (6.2%)		7 (5.3%)	6 (7.1%)	
Hiperpigmentación	G0	184 (93%)	16 (100%)	0.606	121 (93.1%)	79 (94%)	1
	G1	14 (7%)	0		9 (6.9%)	5 (5.9%)	

5. DISCUSIÓN

5.1. REFLEXIONES EN RELACIÓN A LA METODOLOGÍA EMPLEADA

Se ha estudiado un total de 425 tumores tratados a 423 pacientes. De ellos, 217 han sido tratados con RIO frente a 208 casos tratados con RTE. Dos pacientes de la cohorte RIO presentaron cáncer de mama bilateral.

Existe una diferencia fundamental en la recogida de datos, motivada por el cambio de actuación en nuestro centro tras la adquisición del dispositivo Axxent Xoft®. Tal y como queda reflejado en las tablas previas, se ha logrado cumplimentar la práctica totalidad de datos, aunque este hecho no ha sido posible en algunas pacientes. Los datos en la cohorte RIO han sido recogidos de forma prospectiva según los criterios establecidos en el apartado de Metodología, mientras que en los controles, la recuperación de información ha sido retrospectiva. Esta situación ha ocasionado la pérdida de algunos resultados que, como en el caso de la radiodermatitis tardía, podrían haber sido de gran interés en el estudio.

Puede llamar la atención que el periodo de recogida de controles es superior (6 años) al de casos (3 años) y el número recogido resulta muy similar. Una probable causa es que algunas pacientes durante el periodo “control” eran intervenidas pero no completaban los tratamientos radioterápicos, fundamentalmente debido a edad avanzada o comorbilidades, de tal forma que no se incluyeron en el análisis. Además, durante el periodo 2015-2017 desde que se adquirió el dispositivo, aquellas pacientes que cumplieron los criterios de selección fueron mayoritariamente tratadas con RIO, lo que ha repercutido en la inclusión de controles con tratamiento convencional durante esas fechas. Únicamente 37 pacientes (17.8%) de la cohorte RTE se intervino durante ese periodo.

En el apartado de complicaciones, el número de casos de la cohorte RIO ha sufrido una mínima reducción de 217 a 216. El motivo es que una paciente de la cohorte RIO precisó ser reintervenida por un CLI multifocal con márgenes afectos, practicándose una mastectomía radical modificada (MRM). Debido a la modificación de la técnica quirúrgica, se excluyó del análisis de complicaciones, pero sí que se incluyó en el análisis de reintervenciones.

5.2. **OBSERVACIONES EN RELACIÓN A LA EDAD Y COMORBILIDADES DE LAS PACIENTES**

La primera diferencia estadísticamente significativa que se aprecia en los resultados es la edad: la cohorte RIO presentaba una edad más avanzada (67.2 ± 9 años) que la cohorte RTE (64.8 ± 9 años) ($p=0.011$).

Otras series de casos comparadas también describen este hallazgo: Sorrentino L et al. 2018[102] presenta una edad media de 68.5 ± 9.6 para RIO como monoterapia y de 65.5 ± 8.9 para RTE, con diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, al igual que Lorenzen A et al. 2018[74], con una diferencia más acusada en la edad media del grupo RIO, de 65.6 años, frente a 58.6 años del grupo RTE ($p<0.05$).

La edad avanzada es, a priori, un factor de bajo riesgo de recurrencia local. Se ha propuesto en diversos estudios omitir la radioterapia adyuvante en esta población seleccionada, y se calcula que una persona mayor de 70 años que ha padecido un cáncer de mama, tendrá un riesgo de recidiva del 10% en caso de omitir la radioterapia y del 2% si se administra[69,176].

Entre las referencias más recientes, una revisión sistemática y metaanálisis de 2017[177] comparó el tratamiento con radioterapia y tamoxifeno frente a tamoxifeno sin radiación en pacientes con edad ≥ 70 años y CC por cáncer de mama en estadio precoz. Incluyó 4 ensayos clínicos[68,176,178,179], concluyendo que la RTE disminuye el riesgo de recidiva local a 5 años y a 10 años, reduce el riesgo de recidiva axilar a 5 años, pero no afecta a la supervivencia. Los resultados más recientes de otro ensayo clínico publicados en 2020[180] describen una SLE de 94.5% en pacientes tratadas con RT y HT frente a 88.4% en aquellas que no recibieron RT ($p=0.0156$), tras una mediana de seguimiento de casi 10 años. La SG resultó de 86.6% y 87.6% respectivamente, sin diferencias significativas.

En la [Tabla 25](#) se resumen los principales ensayos clínicos en los que se ha planteado omitir la radioterapia adyuvante en pacientes seleccionadas, incluyendo los resultados oncológicos y de supervivencia.

Tabla 25. Ensayos sobre omisión de radioterapia en pacientes seleccionadas por características clínicas y anatomopatológicas. Tabla modificada de Franco P et al. 2020[181]

Autor	Año	n	Edad	Cirugía	pT	pN	Estado RH	Tamaño	Márgenes	Otros factores	Randomización	Recurrencia local	SG	Mediana de seguimiento
Hughes 2013. CALGB 9343[176]	1994-99	636	≥70	Lump o WE + LA o SA	T1	N0	ER+	≤2cm	No ink	NR	Tam+RT vs Tam	2% vs 9%	67% vs 66%	154
Fyles 2004. Toronto-BC trial[178]	1992-2000	769	≥50	BCS + LA	T1-T2	N0	NA	<5cm	No ink	NR	Tam+RT vs Tam	3.5% vs 17.6%	93.2% vs 92.8%	96
Kunkler 2015 PRIME II trial[68]	2003-09	1326	≥65	BCS + LA o SA o BSGC	T1-T2	N0	ER/PgR+	<3cm	≥1cm	G3 o ILV+ permitida (no ambos)	Tam/IA + RT vs Tam/IA	1.3% vs 4.1%	93.9% vs 93.9%	60
Blamey 2013. BASO II trial[182]	1992-2000	1135	<70	WE + LA o SA	T1	N0	ER/PgR +	<2cm	No ink	G1 o histología favorable. ILV ausente	BCS solo vs BCS + RT vs BCS + Tam vs BCS + RT + Tam	10.2% (no RT) 3.9% (RT) 11.7% (no Tam) 4.2% (Tam)	NR	121
Potter 2007. ABCSG trial 8A[183]	1996-2004	869	Todas	Lump o WE o cuad + LA	T1-T2	N0	ER/PgR+	≤3cm	R0 res	G3 no permitido	Tam/IA + RT vs Tam/IA	0.4% vs 5.1%	97.9% vs 94.5%	53.8
Fastner G 2020[180]												2.3% vs 7.2%		
Winzer 2010. GBCSG trial[184]	1991-1998	361	45-75	BCS + LA	T1	N0	ER/PgR +	≤2cm	R0 res	G3, ILV+, EIC no permitidos	BCS solo vs BCS + RT vs BCS + Tam vs BCS + RT + Tam	29% (BCS) 4% (BCS+RT) 2.5% (BCS+Tam) 3.2% (BCS+RT+Tam)	NR	71
Tinterri 2014 RT 55-75 trial[185]	2001-2005	749	55-75	Cuad + BSGC o LA	T1-T2	≤3 ganglios afectos	ER/PgR+ ER/PgR-	<2.5cm	R0 res	G3 permitido ILV+ o EIC no permitido	RT vs no RT	3.4% vs 4.4%	81.4% vs 83.7%	108

RH: receptores hormonales. **SG:** supervivencia global. **Lump:** lumpectomía. **WE:** escisión amplia. **Cuad:** cuadrantectomía. **LA:** linfadenectomía axilar. **SA:** sampling axilar. **BSGC:** biopsia selectiva de ganglio centinela. **ER:** receptor de estrógenos. **PgR:** receptor de progesterona. **No ink:** margen tumoral no contacta tinta. **Res:** resección. **ILV:** invasión linfovascular. **EIC:** extenso componente intraductal. **Tam:** tamoxifeno. **IA:** inhibidor de la aromatasa. **RT:** radioterapia. **BCS:** cirugía conservadora de mama. **NA:** no disponible. **NR:** no documentado.

Por tanto, basándonos en los ensayos clínicos y metaanálisis, en pacientes de edad avanzada con perfil seleccionado, omitir la radioterapia se asocia a mayor recurrencia locorregional sin afectar la SG y debe ser valorada por el médico y la paciente.

Apoyados en estos resultados, algunos estudios poblacionales reflejan que la aplicación de radiación adyuvante se ha reducido con el paso de los años en pacientes de edad avanzada, existiendo otros parámetros asociados a su omisión, pero en contraste con los ECA, sí que puede afectar de forma negativa a la SG.

En las guías clínicas, entre ellas las NCCN, se incluyó la posibilidad de omitir la radioterapia en pacientes mayores de edad tras los resultados preliminares del ensayo CALGB 9343 en 2004[67]. Desde entonces, se ha observado un descenso en la tasa de radiación adyuvante: en el año 2000, el 94% de las pacientes con 70-74 años y el 80% de aquellas con ≥ 80 años recibía radioterapia; sin embargo, en 2009 la recibían el 88% y 41% respectivamente[186]. Las variables que asociaron la omisión de radioterapia fueron la edad avanzada, índice de comorbilidades elevado, tamaño tumoral pequeño, omisión de la cirugía axilar y centro en el que se administraba el tratamiento.

En 2018[187] se analizó de forma retrospectiva la *National Cancer Data Base* (NCDB) de la Comisión de cáncer del *American College of Surgeons* y la *American Cancer Society*. Tras la selección de pacientes con edad ≥ 70 años, con cáncer de mama en estadio precoz T1N0M0, CC con márgenes quirúrgicos negativos y tratamiento hormonal, se realizó un propensity matching score enfrentando 8,181 pacientes tratadas con radioterapia y 8,181 pacientes sin irradiación posterior. La SG a 5 años resultó de 87.2% en aquellas pacientes radiadas frente a 79.4% en aquellas que no ($p < 0.0001$). La edad avanzada, elevados índices de comorbilidad, tumores poco diferenciados o la distancia al centro superior a 80km también influyeron de forma negativa en la supervivencia. La mortalidad global resultó superior en aquellas pacientes no radiadas (hazard ratio=1.66). Estos datos contrastan con los emitidos en los ECA.

En los dos estudios anteriormente expuestos[186,187] se remarca la influencia de la edad avanzada y los índices de comorbilidad elevados como factores de omisión de radioterapia; se trata de dos características que han presentado las pacientes de la cohorte RIO en este estudio. La RIO puede representar una alternativa terapéutica para que estas pacientes reciban un tratamiento de radiación adyuvante.

Existen diversas formas de puntuar el estado de salud del paciente. En este trabajo se ha empleado la escala anestésica ASA (*American Society of Anesthesiologists Classification*. [Tabla 26](#))[175] como un indicador de las comorbilidades; se trata de una clasificación preoperatoria que evalúa la salud global del paciente, validada y extendida mundialmente.

Tabla 26. Escala de riesgo ASA[175]

ASA 1	Paciente sano y asintomático
ASA 2	Enfermedad sistémica leve-moderada
ASA 3	Enfermedad sistémica grave o descompensada
ASA 4	Enfermedad sistémica grave que amenaza constantemente la vida

Como resultaría esperable, hemos observado que a mayor edad, mayor riesgo anestésico ([Tabla 27](#)).

Rangos edad	Cohorte RIO				Cohorte RTE			
	(48.2,62.8]	(62.8,70.8]	(70.8,88.9]	p	(45,60.5]	(60.5,68.8]	(68.8,100]	p
ASA 1	21 (29.6%)	9 (12.5%)	4 (5.71%)	<0.001	25 (36.2%)	17 (24.6%)	9 (13.0%)	0.011
ASA 2	44 (62.0%)	54 (75.0%)	43 (61.4%)		39 (56.5%)	46 (66.7%)	47 (68.1%)	
ASA 3	6 (8.45%)	9 (12.5%)	23 (32.9%)		5 (7.25%)	6 (8.70%)	13 (18.8%)	

Tabla 27. Asociación de rangos de edad y riesgo ASA

Pero también se ha constatado un mayor riesgo en aquellas pacientes tratadas con RIO frente a aquellas tratadas con RTE. En la cohorte RIO, el 17.7% de las pacientes presentaba un riesgo ASA 3 y el 15.8% un riesgo ASA 1; frente a la cohorte RTE en la que el 11.5% se clasificaron como ASA 3 y el 25% como ASA 1 ($p=0.027$).

En este trabajo, ni la edad ni la escala ASA influyeron en los resultados oncológicos o en las complicaciones en ninguna de las cohortes.

En la cohorte RIO, la tasa de mortalidad de las pacientes ASA 3 fue del 5.3% frente al 2.9% de aquellas con ASA 1-2 ($p=0.037$); en la cohorte RTE, no se hallaron diferencias.

Las pacientes tratadas con RIO presentaron una edad más avanzada y un mayor índice de comorbilidades, siendo estos factores las principales razones de omitir el tratamiento con radioterapia externa. La RIO representa por tanto, una buena alternativa terapéutica para que esas pacientes reciban un tratamiento radioterápico adyuvante a la cirugía, con el objetivo de disminuir el riesgo de recidiva local y valorar su efecto en la SG.

En pacientes seleccionadas, se ha estudiado el efecto de la radioterapia externa con HT frente a HT sola, pero se desconoce el efecto real de la RIO con HT frente a HT exclusiva; hasta el momento actual, no existen estudios que evalúen este aspecto.

5.3. EN RELACIÓN A LA POBLACIÓN ESTUDIADA

Los datos demográficos de Aragón han sido expuestos en el apartado [1.1.1. Epidemiología y Demografía](#), demostrando una de las incidencias de cáncer de mama más altas a nivel nacional (la 6ª, con 145 nuevos casos por cada 100,000 mujeres en 2019). Se presenta también un fenómeno de envejecimiento de la población, un mayor porcentaje de mujeres frente a varones en edad avanzada y en la que aproximadamente el 40% de la población habita en áreas rurales, en las que la edad media es aún más elevada.

La distancia a los centros de radioterapia es un factor de omisión del tratamiento[71,187], optándose por la mastectomía como una opción terapéutica para evitar la radioterapia[72,74,188,189]. En Aragón, aproximadamente el 50% de los habitantes reside en localidades distintas de la capital, Zaragoza[190], único lugar en donde se encuentran los centros de Radioterapia. Se trata además de la 4ª comunidad autónoma con mayor extensión de superficie de España[191].

En este contexto, la RIO puede ser una buena alternativa en este perfil de pacientes, mejor aún para una población con las características demográficas como la Comunidad Autónoma de Aragón.

Dada la situación demográfica de la C.A. de Aragón, la RIO representa una opción terapéutica que puede disminuir la tasa de mastectomías y favorecer el cumplimiento radioterápico adyuvante, especialmente para pacientes mayores que residen en localidades alejadas de los centros de radioterapia.

5.4. EN RELACIÓN A LOS CRITERIOS DE SELECCIÓN EMPLEADOS

Los principales criterios de selección para APBI son los desarrollados por la GEC-ESTRO[51] y la ASTRO[52], posteriormente actualizados[53].

Las primeras publicaciones que relacionaron los resultados de la RIO en función a las **clasificaciones** establecidas por estas sociedades fueron desarrolladas por Leonardi M[79,80]. La recurrencia local a 5 años aplicando los criterios ASTRO fue: 1.5% en grupo “adecuado (suitable)”, 4.4% “con riesgo (cautionary)” y 8.8% “no adecuado (unsuitable)”. Según la clasificación GEC-ESTRO, la recurrencia a 5 años fue: 1.9% bajo riesgo, 7.4% riesgo medio y 7.7% riesgo alto. Los principales **factores predictores de recurrencia ipsilateral** según los criterios ASTRO fueron: edad joven, ILV difusa, afectación axilar extensa o alto grado tumoral[79]; mientras que empleando los criterios GEC-ESTRO, fueron: edad inferior a 50 años, tamaño tumoral >2cm, presencia de ILV, multicentricidad o afectación axilar[80]. Todos los factores estaban incluidos en los criterios, pero se extraen dos especificaciones en dos categorías como predictores: tamaño tumoral > 2cm y alto grado tumoral.

En la siguiente tabla se resumen los distintos criterios y se añaden los empleados en nuestro centro ([Tabla 28](#)).

	GEC-ESTRO[51]	ASTRO 2009[52]	ASTRO 2017[53]	HUMS
Factores	Criterios	Criterios	Criterios	Criterios
Edad	≥50 años	≥ 60 años	≥50 años	> 45 años
Histología	Carcinoma ductal infiltrante, mucinoso, coloide, tubular o medular	Carcinoma ductal infiltrante, mucinoso, coloide, tubular o medular	Carcinoma ductal infiltrante, variantes, CDis*	Carcinoma ductal infiltrante, Mucinoso, Tubular, Coloide
Cáncer lobulillar <i>in situ</i>	Permitido	Permitido		-
Cáncer ductal <i>in situ</i>	Ausente	Ausente	*. ≤2.5cm, grado nuclear bajo o intermedio, márgenes ≥3mm	<25%
Grado	1-3	1-3		1-3
Tamaño T	pT1-2 ≤ 30 mm	pT1 ≤ 20 mm	Tis o T1 ≤ 20 mm	< 30 mm
N	pN0	pN0		cN0
Márgenes	Negativos ≥ 2 mm	Negativos ≥ 2 mm		Negativos ≥ 2 mm
Centricidad	Unicéntrico	Unicéntrico		Unicéntrico
Focalidad	Unifocal	Unifocal		Unifocal
Componente intraductal extenso	Ausente	Ausente		Ausente
Invasión linfovascular	Ausente	Ausente		Ausente
Receptores hormonales	+/-	+		+
Quimioterapia neoadyuvante	NO	NO		NO
Mutación BRCA 1/2	No especificado	Ausente		Ausente
Tabla 28. Criterios de selección para APBI en Cáncer de Mama				

En comparación con los criterios empleados en este trabajo, la gran mayoría son coincidentes. Existe una pequeña diferencia en el límite de **edad**. En nuestro centro, las pacientes incluidas pueden presentar una edad superior a 45 años, pero con la condición de encontrarse en estado perimenopáusico o postmenopáusico. En cuanto estadio ganglionar, la ausencia de **afectación axilar** debía ser clínica o radiológica en nuestra serie, frente a anatomopatológica en los otros criterios.

En nuestro estudio, se han presentado 2 casos de recurrencia local en la cohorte RIO y 1 caso en la cohorte RTE. Se discutirá posteriormente, es un número de eventos oncológicos bajo que dificulta extraer conclusiones firmes. En los análisis realizados en este momento, la edad, el grado de afectación axilar, el tamaño tumoral o el grado histológico no han demostrado ninguna asociación estadísticamente significativa en cuanto a la recurrencia local en ninguna de las dos cohortes.

Algunos autores[192] plantean una mayor “flexibilidad” en los criterios para administrar RIO en pacientes de edad avanzada, sugiriendo que **su uso podría ampliarse**. Se basan en un estudio de la SLE aplicando los criterios TARGIT-E[193] y RIOP[194] (ambos centrados en pacientes con edad superior a 55 y 70 años; [Tabla 29](#)) a una población de forma retrospectiva.

Tabla 29. Criterios de inclusión para ensayos clínicos TARGIT-E y RIOP. Extraído de Lambaudie E et al. 2016[192]

	TARGIT-E[193]	RIOP[194]
Edad (años)	≥70	≥55
Menopausia	Requerida	Requerida
Tumor unifocal	Requerido	Requerido
Histología	CDI	CDI
Tamaño tumoral	≤35mm	≤50mm
Ausencia de ILV	Requerida	Requerida
Nottingham 1-2, Receptores hormonales +, Her2 negativo	No requerido	Requerido
Conocimiento de BRCA no mutado	No requerido	Requerido

Se clasificó a una población de 12,025 pacientes con edad superior a 70 años y tumores T0-T3, N0-N1 tratadas con terapia conservadora de mama; se categorizaron como “adecuadas” o “no adecuadas” si cumplían o no los criterios anteriormente expuestos, en dependencia de la focalidad, histología, tamaño, ILV, grado SBR, RH o Her2. No se identificaron diferencias en la SLE a 7 años entre ambos grupos. Basándose en estos resultados, sugiere que en pacientes >70 años, los criterios para administrar la RIO exclusiva se pueden ampliar a tumores de mayor tamaño, independientemente de las características histológicas o factores genéticos, ya que no debería de verse afectada la SLE. Es importante remarcar que se trataba de una cohorte retrospectiva tratada con radioterapia externa.

Existe gran similitud entre los criterios de selección para APBI internacionales y los establecidos en nuestro centro.
Algunos estudios sugieren que en pacientes de edad avanzada, puede existir una mayor “flexibilidad” en los criterios para aplicar RIO.

5.5. EN RELACIÓN A LAS CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS

Se han descrito como factores de bajo riesgo de recurrencia el CDI, tumores unifocales, unicéntricos, de bajo grado, con receptores hormonales positivos, Her2 no mutado o la ausencia de ILV.

En ambas cohortes del presente trabajo, todas las pacientes presentaban una **BAG preoperatoria** de CDI o variantes de buen pronóstico sin ILV. Se trata de un método de diagnóstico establecido, extendido y aceptado[195]. Sin embargo, pueden existir discrepancias entre los diagnósticos preoperatorios y los resultados definitivos. Este aspecto resulta de gran importancia al aplicar la RIO en el mismo acto operatorio, ya que no se puede disponer del resultado anatomopatológico definitivo en el momento de aplicar la terapia[196,197]. Se han descrito porcentajes de correlación de tipo histológico que oscilan entre el 93-100%[195], o de subtipos moleculares del 89% para tumores Luminales A, 70% para tumores Luminales B y 82.9% para tumores Her2[198]. Puede resultar complejo diferenciar entre tumores ductales y lobulillares, principalmente por la heterogeneidad tumoral y una toma de biopsia inadecuada, no representativa[195]. Por este motivo, en nuestra serie, algunas pacientes han sido tratadas con un resultado postoperatorio de CLI, Her2 mutado, tumores multifocales o ILV, información que se detalla a continuación.

El **tipo histológico** mayoritario fue el CDI (92.3% en cohorte RIO y 87.6% en la cohorte RTE). En ambas cohortes se empleó el mismo criterio de selección en la BAG preoperatoria con el fin de homogeneizar los resultados definitivos entre ambas. Así, se pueden observar casos de CLI en ambas cohortes, acumulando 4 casos (1.9%) en RTE y 7 casos (3.2%) en RIO. Gracias a ello, no existen diferencias estadísticamente significativas en este apartado. En el grupo RIO se dio un caso aislado de carcinoma ductal in situ. En la serie, las variantes histológicas[16] encontradas son:

- Carcinoma tubular: se trata de un tumor con pronóstico excelente, ya que suelen tener un tamaño pequeño, con rara ILV y afectación ganglionar y ser descubiertos en cribado.
- Carcinoma mucinoso o coloide: afecta preferentemente a pacientes mayores de 55 años, y tiene un pronóstico excelente con poca recurrencia.
- Carcinoma papilar encapsulado y carcinoma papilar sólido: se manejan como lesiones in situ.
- Carcinoma ducto-lobulillar: se trata de una variante mixta del CLI.

De los subtipos carcinoma papilar, mucinoso, tubular y ducto-lobulillar, se han registrado en la cohorte RIO 7, 8, 3 y 1 caso, frente a la cohorte RTE con 7, 1, 4 y 0 casos respectivamente. Finalmente, no se hallaron diferencias en el tipo histológico entre ambos grupos.

Haciendo un análisis por subgrupos ([Tabla 30](#)), en nuestra serie se aprecia que las pacientes con **edad más avanzada** presentaron tumores de **mayor tamaño**[199] en

ambas cohortes y un mayor porcentaje de **variantes** y **CLI** coincidente con la bibliografía[16,200], de forma significativa. Se sospecha que las causas de estadios más avanzados al diagnóstico en esta población pueden ser el retraso en el diagnóstico y que estas pacientes no se incluyen en los programas de screening[201].

Edad	Cohorte RIO			p	Cohorte RTE			p
	(48.2,62.8]	(62.8,70.8]	(70.8,88.9]		(45,60.5]	(60.5,68.8]	(68.8,100]	
Tamaño tumoral				-				0.019
T1a	2 (2.82%)	3 (4.17%)	2 (2.86%)		2 (2.90%)	9 (13.0%)	1 (1.45%)	
T1b	10 (14.1%)	20 (27.8%)	8 (11.4%)		14 (20.3%)	18 (26.1%)	18 (26.1%)	
T1c	48 (67.6%)	42 (58.3%)	32 (45.7%)		40 (58.0%)	32 (46.4%)	29 (42.0%)	
T2	11 (15.5%)	5 (6.94%)	27 (38.6%)		13 (18.8%)	10 (14.5%)	21 (30.4%)	
In situ	0	2 (2.78%)	1 (1.43%)					
Histología				<0.001				0.019
CDI	69 (97.2%)	66 (91.7%)	51 (72.9%)		68 (98.6%)	64 (92.8%)	59 (85.5%)	
CLI	1 (1.41%)	1 (1.39%)	5 (7.14%)		1 (1.45%)	1 (1.45%)	2 (2.90%)	
Variantes	1 (1.41%)	5 (6.94%)	13 (18.6%)		0	4 (5.80%)	8 (11.6%)	
CDis	0	0	1 (1.43%)					

Tabla 30. Asociaciones de tamaño tumoral y tipo histológico con la edad en ambas cohortes

El **grado histológico**[16] es un método de clasificación basado en el grado de diferenciación del tejido tumoral. El método de gradación más extendido y recomendado es la escala Nottingham, que se correlaciona con la puntuación SBR. La concordancia entre el grado histológico de la BAG y el definitivo oscila entre el 59 y el 91%[195].

En la cohorte RIO, el 0.9% de los casos presentaron un grado 3 frente al 8.7% de la cohorte RTE ($p < 0.001$). Al comparar ambas cohortes empleando la escala SBR modificada, no se aprecian tales diferencias, probablemente por tratarse de un análisis con múltiples categorías; se distinguen 2 casos de puntuación 8-9 en la cohorte RIO frente a 12 casos en la cohorte RTE. En otras publicaciones, también se identifican diferencias significativas en el grado histológico, resultando superior en la cohorte RTE (27.7% de grado 3) frente a RIO como monoterapia (15% de grado 3) ($p = 0.017$)[102].

En la cohorte RTE, las puntuaciones más altas en la escala Nottingham se asociaron a la presencia de ILV (ILV en Nottingham 1: 0%, ILV en Nottingham 3: 36.4%; $p = 0.002$) y a un tamaño tumoral mayor (T1c-T2 en Nottingham 1: 48.5%, T1c-T2 en Nottingham 3: 94.4%; $p = 0.006$), además de un mayor porcentaje de quimioterapia adyuvante (Nottingham 2: 25.3%, Nottingham 3: 83.3%; $p < 0.001$). En la cohorte RIO, las puntuaciones Nottingham más altas también coinciden en la asociación a un mayor tamaño tumoral (T1c-T2 en Nottingham 1: 67.9%, T1c-T2 en Nottingham 3: 100%;

p=0.02) y mayor porcentaje de quimioterapia adyuvante (Nottingham 2: 25.6%, Nottingham 3: 100%; p<0.001). No así a la ILV (p=0.183).

En consecuencia, cabría esperar un mayor número de tumores T1c-T2 en la cohorte RTE que se correlacionase con el mayor número de Nottingham 3 en dicha cohorte. Sin embargo, se dieron más casos T1c-T2 en la cohorte RIO (77.9%) que en la cohorte RTE (69.8%) (p=0.065).

Otra posible explicación sería la diferencia de edad hallada entre ambas cohortes. Algunos artículos[200,201] relacionan un menor grado histológico a edades más avanzadas; de hecho, la edad media de aquellas pacientes con puntuación Nottingham 3 resultó inferior a aquellas con puntuación de 1, tanto en la cohorte RIO (Nottingham 1: 66.4±9.6a, Nottingham 3: 65.4±3.2a; p=0.592) como en la cohorte RTE (Nottingham 1: 64.5±8.3a, Nottingham 3: 63.7±9.5a; p=0.829). No obstante, no se alcanzaron diferencias significativas.

Por tanto, ni la edad ni el tamaño tumoral constituyen causas suficientes para explicar la diferencia en el grado histológico entre ambas cohortes.

La gran mayoría de los tumores resultaron **unifocales** (84.1% de la cohorte RTE, 82% de la cohorte RIO). No se han observado diferencias significativas entre ambas cohortes. La sensibilidad de la ecografía mamaria para detectar la focalidad en CMEP se ha estimado en un 75%[202]. La RM presenta una sensibilidad superior (83%)[202] y resulta especialmente útil en tumores lobulillares. En nuestro centro, la RM mamaria en CMEP no se realiza de forma rutinaria; la indicación se establece a criterio del S. de Radiología, en aquellos tumores con BAG de estirpe lobulillar y/o en pacientes con mamas de patrón glandular denso (categoría D). La realización de esta prueba en todas las pacientes puede conllevar un retraso terapéutico y un mayor gasto, además de que no se ha demostrado que su uso asocie una menor recurrencia local o mejor supervivencia[54]. A día de hoy, en nuestro estudio la focalidad no ha influido en los resultados oncológicos en ninguna de las dos cohortes.

En la cohorte RIO, la multifocalidad se asoció al resultado histológico de CLI y a un mayor tamaño tumoral T1c-T2. Este grupo asoció un mayor número de reintervenciones, y los márgenes resultaron afectados en 5 pacientes. A 4 de ellas se les realizó una rescisión de tejido y a la paciente restante se le practicó una MRM.

Sin embargo, en la cohorte RTE no se observaron dichas asociaciones con el tipo histológico (p=0.516), tamaño tumoral (p=0.565) ni un mayor número de reintervenciones por rescisión ([Tabla 31](#)).

	Cohorte RIO				Cohorte RTE			
	Unifocal	Bifocal	Multifocal	p	Unifocal	Bifocal	Multifocal	p
Tamaño tumoral				0.035				0.565
T1a	5 (2.8%)	0	2 (11.8%)		12 (6.9%)	0	0	
T1b	34 (19.1%)	3 (13.6%)	1 (5.9%)		44 (25.3%)	5 (27.8%)	2 (13.3%)	
T1c	96 (53.9%)	19 (86.4%)	11 (64.7%)		85 (48.9%)	7 (38.9%)	9 (60%)	
T2	40 (22.5%)	0	3 (17.6%)		33 (19%)	6 (33.3%)	4 (26.7%)	
In situ	3 (1.7%)	0	0					
Tipo histológico				0.011				0.516
CDI	157 (88.2%)	19 (86.4%)	14 (82.4%)		160 (92%)	17 (94.4%)	14 (93.3%)	
CLI	2 (1.1%)	2 (9.1%)	3 (17.6%)		3 (1.7%)	1 (5.5%)	0	
Variantes	18 (10.1%)	1 (4.5%)	0		11 (6.3%)	0	1 (6.7%)	
CDis	1 (0.5%)	0	0					

Tabla 31. Asociación de focalidad con tamaño tumoral y tipo histológico en ambas cohortes

La positividad de **receptores hormonales** ha resultado equiparable en las dos cohortes.

Sí se han apreciado diferencias estadísticamente significativas en dos factores de mal pronóstico entre ambas cohortes: Ki67 e ILV.

El porcentaje de **Ki67** resultó más elevado en la cohorte RIO (22.8 ± 15.8) frente a la cohorte RTE (19.1 ± 13.7) ($p=0.011$). Parece que las cifras elevadas de Ki67 asocian a un peor pronóstico[203,204]. En ambas cohortes, un mayor Ki67 únicamente se asoció de forma significativa a un mayor porcentaje de quimioterapia adyuvante, sin relación con otras variables clínicas o tumorales. La puntuación media de Ki67 en aquellas pacientes que recibieron el tratamiento QT resultó de 27 ± 16 en la cohorte RTE y de 36.1 ± 18 en la cohorte RIO. En otras series, el porcentaje de Ki67 también resultó superior en la cohorte RIO, pero sin identificarse diferencias significativas con las otras cohortes[102].

La **ILV** presente en la BAG inicial es un criterio de exclusión para aplicación de RIO. Se define como la presencia de carcinoma en la luz de pequeños vasos alejados de la masa tumoral principal. Se asocia a metástasis ganglionar, aunque es un factor pronóstico independiente para la recurrencia local o a distancia[3]. Se ha descrito una correlación del 69% entre la biopsia preoperatoria y el resultado anatomopatológico definitivo dada su naturaleza “microfocal”[195]. La dificultad reside principalmente en el desplazamiento epitelial mecánico a los espacios linfovascuales que se produce con la biopsia[197].

Ninguna de las pacientes presentó ILV en la biopsia inicial, pero en la pieza anatomopatológica definitiva, la ILV resultó superior en la cohorte RTE (21.3%) frente a la cohorte RIO (8.2%) ($p=0.001$). En el análisis no se diferencia entre ILV focal o

difusa. En otros artículos, los porcentajes de ILV alcanzan el 17.9% en la cohorte RIO como monoterapia o el 23.6% en la cohorte RTE, sin presentar diferencias estadísticamente significativas[102].

En la cohorte RTE, la presencia de ILV se asoció a mayor puntuación Nottingham, además de mayor número de macrometástasis y necesidad de LA en la primera intervención, lo que repercutió en el estadiaje definitivo y administración de QT adyuvante. En la cohorte RIO, la ILV ha asociado mayor porcentaje de macrometástasis y multifocalidad, aunque no se ha asociado al estadiaje axilar o mayor grado tumoral ([Tabla 32](#)).

	Cohorte RTE			Cohorte RIO		
	No ILV	ILV	p	No ILV	ILV	p
Macrometástasis	13 (11.7%)	10 (34.5%)	0.018	22 (12.7%)	5 (31.2%)	0.02
pN+	28 (25.2%)	17 (56.7%)	0.001	48 (26.9%)	7 (43.7%)	0.167
Bi/Multifocalidad	19 (17.1%)	4 (13.7%)	0.834	26 (14.6%)	8 (50%)	0.003
Nottingham 2-3	85 (76.6%)	30 (100%)	0.002	106 (59.6%)	13 (81.2%)	0.183
QT adyuvante	18 (16.4%)	13 (44.8%)	0.002	30 (17.2%)	4 (26.7%)	0.480

Tabla 32. Asociaciones de la ILV en ambas cohortes estudiadas

La ILV puede resultar compleja de determinar en la biopsia inicial, existiendo incluso variabilidad entre anatomopatólogos[205]. Probablemente, con la mejora en el diagnóstico y experiencia, la ILV se ha detectado de forma preoperatoria en más casos en la actualidad y ha permitido descartar pacientes propuestas para RIO por presentar este criterio. Sin embargo, casos más antiguos, que principalmente corresponderían a la cohorte RTE, no se hubiesen podido diagnosticar de forma preoperatoria. No se consiguieron obtener los resultados de todas las pacientes de ambas cohortes; en 23 de los informes anatomopatológicos de la cohorte RIO y en 67 de la cohorte RTE no constó información acerca de la ILV. En este trabajo se ha recogido exclusivamente la información detallada en los informes. La falta de información en esta categoría puede hacer cuestionar la validez de la diferencia hallada en esta categoría.

Se trató un caso de **Her2** amplificado en la cohorte RIO. Este resultado se conoció posteriormente, tras el tratamiento RIO debido a que se precisó el estudio en otro centro externo mediante técnica de SISH (*Silver in situ hybridation*), retrasándose su diagnóstico. A esta paciente se le propuso tratamiento quimioterápico adyuvante, que rechazó. Después de 3.3 años de seguimiento, se encuentra libre de enfermedad.

Los resultados de tipo histológico, focalidad o receptores hormonales se han comprobado equiparables entre ambas cohortes. El grado histológico ha resultado superior en la cohorte RTE, mientras que Ki67 lo ha sido en la cohorte RIO; sin embargo, ninguno de ellos constituye un criterio de selección. La ILV se ha presentado superior en la cohorte RTE, aunque la dificultad en la recogida de esta información puede hacer que estos resultados no sean representativos.

5.6. DATOS EN RELACIÓN A LA AFECTACIÓN AXILAR Y EL ESTADIAJE

En nuestra serie, no se han detectado diferencias significativas en cuanto a tamaño tumoral T ($p=0.065$), afectación ganglionar N ($p=0.636$) o estadio de la enfermedad ($p=0.302$). Hemos apreciado una **afectación ganglionar** en forma de micro y macrometástasis en el 29.3% en la cohorte RIO, frente al 33.5% de la cohorte RTE.

Todas las pacientes fueron evaluadas clínica y ecográficamente. Estos porcentajes resultan coincidentes con otros estudios sin afectación clínica axilar, en los que el resultado definitivo positivo en el ganglio centinela es del 30% [206]. Es necesario mencionar que la ecografía axilar preoperatoria en estadios precoces cN0 es una técnica poco sensible para detectar la afectación ganglionar; en tumores T1-2, la ecografía axilar con/sin PAAF presenta una sensibilidad del 25.2%, aunque presenta una elevada especificidad de hasta el 100%, con un valor predictivo positivo del 100% y un valor predictivo negativo del 76.8% en una publicación reciente [207]. En comparación con otros artículos de RIO, la afectación ganglionar en el presente estudio resulta superior: en TARGIT-A [86], el 16% de los casos presentó afectación ganglionar y en los estudios realizados con el dispositivo Axxent, la afectación ganglionar oscila entre el 0-4.2% [139,142,143]. Estas diferencias pueden deberse a los distintos criterios de aplicación de la RIO. En nuestro centro, el criterio de inclusión establecía la ausencia de afectación ganglionar clínica y radiológica preoperatoria; no así los resultados intra o postoperatorios. En otros estudios, en caso de evidenciarse afectación ganglionar durante el estudio intraoperatorio, no se proseguía el tratamiento con RIO. De ahí las diferencias entre unas series y otras.

Consecuentemente, los porcentajes de radiación adyuvante también son muy distintos, como se describirá posteriormente.

En referencia al **estadiaje**, los estadios mayoritarios a nivel global fueron IA (56.9%), IB (11.3%) y IIA (20.5%). Se han presentado algunos casos con un estadio avanzado que pueden llamar la atención dado que, a priori, son pacientes seleccionadas con cáncer de mama en estadios precoces.

Hemos observado que la afectación ganglionar ha resultado determinante en este aspecto. Se han detectado 45 pacientes con estadios IIB y IIIA. Se trató de tumores pT2 en los que la afectación ganglionar resultó pN1 en 14 casos de RIO y 22 casos en RTE (estadio IIB), mientras que se manifestó como pN2 en 4 casos de RIO y en 5 de RTE (estadio IIIA).

Por otro lado, merecen también ser mencionados 3 casos incluidos como Estadio 0 (indeterminado) en la cohorte RIO por obtenerse en el resultado definitivo un caso de CDis y dos casos de carcinoma papilar encapsulado. En ellos, los resultados de la BAG preoperatoria fueron de CDI, carcinoma cribiforme infiltrante y carcinoma papilar infiltrante respectivamente.

A pesar de incluirse tumores en estadio precoz sin afectación clínica y radiológica axilar, casi 1 de cada 3 pacientes presentó afectación ganglionar en ambas cohortes. De forma opuesta a otros estudios, esto no ha impedido la administración de RIO, abriendo la puerta a administrar radioterapia externa adyuvante.

5.7. EN RELACIÓN A LAS CARACTERÍSTICAS QUIRÚRGICAS Y DEL DISPOSITIVO

Durante el tratamiento quirúrgico se distinguen dos tiempos: el mamario y el axilar.

En nuestra serie, todas las pacientes fueron sometidas a **técnicas quirúrgicas mamarias** conservadoras; sin embargo, se aprecian diferencias estadísticamente significativas en cuanto al uso de CC convencional (tumorectomía) o aplicación de técnicas oncoplásticas. En la cohorte RIO se realizaron cirugías oncoplásticas en el 6.5% de los casos frente a 1.9% de la cohorte RTE ($p=0.04$). Estas diferencias pueden ser debidas a dos factores: la mayor experiencia quirúrgica adquirida con el incremento del número de casos[208] y el beneficio considerado de la aplicación de ambas técnicas al evitarse la pérdida geográfica, que ha potenciado de forma progresiva esta asociación. El estudio de Crown A et al. 2017[87] es una serie de cirugía oncoplástica acompañada de RTE o RIO. Describe las complicaciones asociadas a cada técnica, con mayor dehiscencia y seroma asociada al uso de RIO. Sin embargo no describe ningún resultado oncológico o con respecto a la afectación de los márgenes. En nuestra serie, las cirugías oncoplásticas no asociaron complicaciones que precisasen reintervención, tratamientos intravenosos, márgenes quirúrgicos afectos o recidiva tumoral en ninguna de las dos cohortes.

En cuanto al **manejo axilar**, el procedimiento mayoritario para su estudio fue la BSGC. No se pudo realizar este procedimiento en 5 pacientes (2.3%) en la cohorte RIO; los motivos fueron la ausencia de migración del radiotrazador en 4 de ellas y la localización en el espacio interpectoral profundo que hubiese obligado a realizar una LA en una paciente de 82 años con un carcinoma mucinoso (RE 3+ del 100%, RP 3+ del 20%, Ki67 del 10%). Tras evaluar el riesgo-beneficio, en ella se tomó un sample axilar, en el que se identificaron 2 ganglios sin afectación. Después de 2.3 años de seguimiento, la paciente se encuentra libre de enfermedad. En el resto de pacientes, se realizó LA.

En la cohorte RTE, no se pudo realizar la BSGC en 2 pacientes (1%) por ausencia de migración del trazador, practicándose LA. Aproximadamente, entre un 7-9% de las linfografías realizadas tras la inyección peritumoral o periareolar no se identifica migración del trazador al ganglio centinela[209].

Las linfadenectomías axilares durante la intervención inicial resultaron superiores en la cohorte RTE. El número de LA inmediatas y diferidas fueron 8 y 5 en la cohorte RIO, frente a 31 y 1 en la cohorte RTE, respectivamente. Estas diferencias son atribuibles a la aplicación de criterios ACOSOG Z0011[210] a partir del año 2016. Antes de su

implantación, la afectación axilar intraoperatoria implicaba realizar la LA inmediata. Sin embargo, desde entonces sólo se realiza la LA durante la intervención inicial en aquellos casos con >2 ganglios afectos o con invasión extracapsular.

Las técnicas oncoplásticas y la LA son procedimientos que requieren un mayor tiempo quirúrgico. De forma global, los **tiempos quirúrgicos** resultaron superiores en la cohorte RIO (RIO: 154 ± 35 min vs. RTE: 133 ± 29 min; $p < 0,001$), muy probablemente debido a las necesidades de tiempo de terapia y de coordinación multidisciplinar.

La beneficiosa combinación de RIO y oncoplastia se refleja en nuestros resultados, con un mayor número de cirugías oncoplásticas en ese grupo.
Los criterios ACOSOG Z0011 han condicionado un menor número de linfadenectomías axilares inmediatas desde su implantación.
El tiempo total de intervención es superior con el procedimiento RIO.

5.8. USO DE TERAPIAS ADYUVANTES

Todas las pacientes fueron valoradas pre y postoperatoriamente en el Comité Multidisciplinar de tumores, indicándose las terapias adyuvantes que a continuación se detallan.

5.8.1. LA APLICACIÓN DE RADIOTERAPIA EXTERNA ADYUVANTE

El objetivo prioritario de este estudio es la comparación entre la terapia RIO y la RTE. Resulta por tanto obvio que aparezcan diferencias en los tratamientos adyuvantes entre ambos grupos.

Hay dos aspectos especialmente llamativos en el grupo RIO: el porcentaje de radiación y las pacientes en las que, estando indicada la radioterapia externa adyuvante, no se administró.

En nuestra serie, el 25.8% de las pacientes de la cohorte RIO recibió radioterapia externa posterior. En contraste con otras publicaciones, llaman la atención los porcentajes de radiación tan bajos descritos por Mi Y et al. 2019[127] del 6.5% o los resultados del grupo TARGIT-A post-pathology[108] del 3.6%. En el primero de ellos, si durante el estudio intraoperatorio se descubría una metástasis ganglionar, se completaba la LA y se continuaba con el procedimiento RIO, por lo que no resultaba necesaria una radioterapia externa adyuvante. En el segundo, conocer el resultado anatomopatológico definitivo permite una mejor selección de los casos y por tanto, adaptar la terapia y excluir a aquellos no candidatos.

La mayoría de los estudios con fotones presentan unos porcentajes de RTE adyuvante que oscilan entre el 11 y el 19% (resultados expuestos en el apartado [1.3.5.4. Bases de la RIO como Monoterapia: estudios ELIOT, TARGIT y otros](#)).

En el estudio de Key S et al. 2017[124] hasta el 42% de las pacientes recibieron RIO y RTE, aunque los criterios de inclusión resultaron similares a los de nuestro centro: edad ≥ 50 años, Her2 negativo, Ki67 $<30\%$, RH +, CDI o variantes mucinosa, tubular o coloide, tumores unicéntricos/unifocales y ≤ 3 cm. No describe cuáles fueron los motivos exactos de irradiación posterior a la RIO.

Por otro lado, Barrou J et al. 2018[126] en su serie de 287 casos refiere un porcentaje de RTE adyuvante del 45.7%. Incluyó pacientes ≥ 55 años, CDI, RH+, Her2 negativo, grado histológico 1-2, tamaño <2 cm, cN0+, M0 y ausencia de ILV. Detalla las causas de RTE adyuvante, siendo las principales la afectación ganglionar (58 pacientes), ILV (31 pacientes), grado histológico alto (18 pacientes), tamaño > 2 cm (12 pacientes), márgenes positivos (24 pacientes) o asociación con CDIs extenso (32 pacientes).

En nuestra serie, las **causas de RTE** fueron afectación ganglionar en 53 pacientes, ILV en 7 pacientes, CLI en 3 pacientes, multifocalidad en 7, márgenes afectados en 3 pacientes (todos los pacientes con márgenes afectados fueron reintervenidos, incluidos estos 3 casos que fueron radiados posteriormente) y tamaño >35 mm en 1 caso. Las pacientes con

multifocalidad o ILV focal aisladas no recibieron radiación externa. Sí lo hicieron la ILV extensa (1 caso) y la combinación de dos o más factores de mal pronóstico. En este estudio, ni la ILV ($p=0.159$) ni la focalidad ($p=1$) influyeron en la recidiva local. Las causas fueron múltiples en varias pacientes, tal y como se detalla en la [Tabla 33](#).

pN+	ILV	Multifocalidad	CLI	Márgenes afectos	Tamaño >35mm	Total
X						39
X	X					5
X	X	X				1
X		X				4
X			X	X		1
X				X		2
X					X	1
		X	X			2
	X					1
						56

Tabla 33. Causas de aplicación de radioterapia externa tras RIO en pacientes que sí recibieron la terapia

En la cohorte RIO, el 29.3% de las pacientes presentó afectación ganglionar, frente al 33.5% de la cohorte RTE.

Este dato contrasta con otras series, en las que el porcentaje de afectación ganglionar es mucho menor. Estas diferencias pueden deberse a una exclusión selectiva en algunas series[142] o a una exclusión total en dependencia del resultado intraoperatorio.

Un total de 14 pacientes (6.5% de la cohorte RIO) **no recibieron RTE a pesar de presentar criterios** para ello; la decisión de la propia paciente, las comorbilidades presentadas o la situación social fueron evaluadas y consensuadas en el Comité de Tumores, omitiéndose el tratamiento. Se trató de casos con CLI (3 pacientes), 1 paciente con carcinoma ducto-lobulillar, pN+ (10 pacientes) o multifocalidad concomitante (1 paciente) ([Tabla 34](#)).

pN+	ILV	Multifocalidad	CLI	Márgenes afectos	Tamaño >35mm	Total
			X			3*
X			X			1
X						9
X		X				1
						14

* Se incluye una paciente que presentó Carcinoma ducto-lobulillar

Tabla 34. Causas de proposición de radioterapia externa tras RIO en pacientes que no recibieron la terapia

En la cohorte RIO, 1 de cada 4 pacientes recibió radioterapia externa adyuvante. Los principales motivos fueron la afectación ganglionar, multifocalidad o ILV.

La RIO ha permitido que algunas pacientes con indicación de radioterapia externa, pero no subsidiarias por situación social, rechazo o comorbilidades, reciban un tratamiento de radiación.

5.8.2. USO DE HORMONOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA

A todas las pacientes se les propuso **hormonoterapia** adyuvante, dada la positividad de RE. De hecho, no se detectaron diferencias entre las dos cohortes entre aquellas pacientes con RE+/RP+ y RE+/RP-. Tanto en la serie RIO como en la serie RTE, la HT fue el tratamiento adyuvante mayoritario, alcanzando el 98.1% y el 100% respectivamente. Sin embargo, un escaso número de pacientes no toleró la terapia por efectos adversos; se trató de 4 pacientes en la cohorte RIO.

Por otro lado, el 19.3% de las pacientes RIO y el 26.2% de las pacientes RTE recibió **QT** ($p=0.119$). Las principales causas por las que se indicó su administración fue la afectación ganglionar que a su vez determinó el estadiaje, además del grado histológico elevado. Se ha observado que las pacientes que recibieron QT presentaron menor edad, mayor grado histológico, mayor puntuación Ki67 y estadiaje. En la cohorte RIO, de las pacientes que recibieron el tratamiento adyuvante, el 5% presentó histología de CLI y no hubo ninguna paciente con histología de “variante” tratada con QT; sin embargo, las pacientes con “variantes” histológicas representan el 11% del total del grupo que no recibió el tratamiento ($p=0.052$). Estos hallazgos no se corresponden con la cohorte RTE. También en la cohorte RIO, el número de pacientes con metástasis resultó superior y estadísticamente significativo en aquellas que recibieron QT; se trata únicamente de dos casos, y la progresión observada de la enfermedad ha indicado que la QT estaba indicada ([Tabla 35](#)). En otros artículos, se describen porcentajes de QT adyuvante del 19.3% en la cohorte RIO y 18.2% en la cohorte RTE ($p=0.783$)[102].

Un total de 5 pacientes de la cohorte RIO y 2 pacientes en la cohorte RTE rechazaron el tratamiento quimioterápico propuesto, entre ellas, la única paciente Her2 mutado de la cohorte RIO. Estas pacientes no se han incluido en el análisis de los resultados [4.3. Resultados de las terapias adyuvantes](#).

No se identificaron diferencias estadísticamente significativas en estos tratamientos entre ambas cohortes.

		RTE			RIO		
		No QT	QT	p	No QT	QT	p
Edad		66.9±9.7	59.4±8	<0.001	68.3±10	62.3±6	<0.001
Nottingham	1	34 (22.4%)	0	<0.001	72 (42.1%)	5 (12.2%)	<0.001
	2	115 (75.7%)	39 (72.2%)		99 (57.9%)	34 (82.9%)	
	3	3 (2%)	15 (27.8%)		0	2 (4.9%)	
Ki67		16.4±11.7	27±16	<0.001	19.6±13.2	36.1±18.6	<0.001
Histología	CDI	139 (91.4%)	51 (94.4%)	0.888	146 (85.4%)	39 (95.1%)	0.052
	CLI	3 (2%)	1 (1.8%)		5 (2.9%)	2 (4.9%)	
	Variantes	10 (6.6%)	2 (3.7%)		19 (11.1%)	0	
	In situ				1 (0.6%)	0	
Estadio	Ia	97 (64.2%)	19 (35.2%)	<0.001	106 (62%)	18 (43.9%)	0.021
	Ib	20 (13.2%)	5 (9.3%)		19 (11.1%)	3 (7.3%)	
	IIa	20 (13.2%)	18 (33.3%)		33 (19.3%)	13 (31.7%)	
	IIb	13 (8.6%)	9 (16.7%)		9 (5.3%)	4 (9.8%)	
	IIIa	1 (0.7%)	3 (5.6%)		1 (0.6%)	3 (7.3%)	
	0				3 (1.7%)	0	
Recurrencia		0	1 (1.8%)	0.262	1 (0.6%)	1 (2.4%)	0.350
Metástasis		0	1 (1.8%)	0.262	0	2 (4.9%)	0.037
Defunción		5 (3.3%)	1 (1.8%)	1	2 (1.2%)	0	1

Tabla 35. Factores que asociaron el uso de QT en ambas cohortes y resultados oncológicos

La hormonoterapia ha resultado un tratamiento adyuvante mayoritario.
 Las pacientes que recibieron quimioterapia presentaron menor edad, mayor grado histológico, mayor puntuación Ki67% y mayor estadiaje.

5.9. REFLEXIÓN SOBRE LOS RESULTADOS ONCOLÓGICOS

No se han identificado diferencias estadísticamente significativas en recurrencia (RIO: 0.9% vs. RTE: 0.5%; $p=1$), metástasis (RIO: 0.9% vs. RTE: 0.5%; $p=1$) o mortalidad (RIO: 1.4% vs. RTE: 2.9%; $p=0.331$) entre ambas cohortes. Sin embargo, estos resultados deben ser interpretados con cautela por dos motivos: el tiempo de seguimiento de la cohorte RIO y el escaso número de eventos presentados.

El **tiempo de seguimiento** ha resultado estadísticamente inferior en la cohorte RIO (24.4 ± 8 meses) frente a la cohorte RTE (50.6 ± 18 meses) ($p<0.001$). Resulta esperable, dado que se emplea una cohorte retrospectiva. La gran mayoría de estudios RIO presentan un seguimiento de entre 2-4 años, siendo escasos los artículos que superen los 5 años empleando fotones[110,111,113] o electrones[81,83-85,100,104]. El tiempo medio de aparición de las recidivas locales oscila entre los estudios, aunque clásicamente, en estudios no RIO, los picos de recurrencia se alcanzan a los 2 y a los 5 años[211]. Nuestro seguimiento resulta superior al tiempo de aparición de recidivas locales descrito por Valente S et al. 2016[112] de 19.4 meses. Sin embargo, en series de RIO con mayor seguimiento, el tiempo medio de aparición de recidiva local aumenta a 38 meses[143] o hasta 74.7 meses[85]. En nuestro estudio, las recidivas aparecieron de forma más temprana en la cohorte RIO (a los 37 meses y 11 meses) que en la cohorte RTE (a los 61 meses).

Las características tumorales de los casos que presentaron recidiva locorregional o metástasis a distancia en el presente trabajo, se detallan en la [Tabla 36](#).

Todos los casos se presentaron en pacientes que cumplían los criterios de inclusión.

Tabla 36. Características tumorales de las pacientes que desarrollaron recidiva locorregional o metástasis

	Edad	AP	SBR	RE	RP	Her2	ILV	Ki67	IQ	T	N	RT	HT	QT	Días
Recidivas															
RIO α	65	CDI	6	3+ 100%	2+ 60%	-	Sí	20%	CC	1c 17mm	0	-	Sí	-	1132
RIO β	51	CDI	6	3+ 90%	3+ 100%	-	-	80%	CC	1c 16mm	0	-	Sí	Sí	339
RTE α	45	CDI	7	3+ 80%	2+ 10%	-	Sí	20%	CC	2 30mm	0	G	Sí	Sí	1859
Metástasis															
RIO γ	62	CDI	6	3+ 100%	1+ 10%	-	-	20%	CC	1c 15mm	1a	*	Sí	Sí	32 óseas
RIO δ	71	CDI	7	2+ 100%	2+ 90%	-	-	43%	CC	2 22mm	1mi	G	Sí	Sí	504 hepát
RTE β	52	CDI	6	1+	2+ 70%	-	-	12%	CC	1c 13mm	0	G	Sí	Sí	1115 óseas

RIO: grupo radioterapia intraoperatoria. **RTE:** grupo radioterapia externa. **$\alpha/\beta/\gamma/\delta$:** identificación de cada caso. **AP:** anatomía patológica. **CDI:** carcinoma ductal infiltrante. **SBR:** Scarff-Bloom-Richardson. **RE:** receptores estrogénicos. **RP:** receptores de progesterona. -: negativo. **ILV:** invasión linfovascular. **IQ:** intervención quirúrgica. **CC:** cirugía conservadora. **T:** tamaño tumoral. **N:** afectación ganglionar. **RT:** radioterapia externa adyuvante. **HT:** hormonoterapia adyuvante. **QT:** quimioterapia adyuvante. **Días:** días desde la intervención hasta el diagnóstico del evento. **G:** radioterapia glandular. *: radioterapia propuesta pero finalmente no llevada a cabo.

Las **recidivas** se dieron a nivel local, en la región donde se localizaba el tumor primario. Los tumores resultaron CDI sin afectación ganglionar, unifocales, con márgenes libres y tamaño tumoral <3cm. La paciente RIO α presentó ILV focal como único factor de riesgo aislado; no se administró radioterapia externa.

La recidiva local resulta superior en todos los ensayos clínicos o series comparativas con el tratamiento RIO frente a RTE[74,81,82,86,93,102,110]. No obstante, las diferencias no resultaron significativas en las series[74,82,102], a excepción del estudio ELIOT, explicándose las características en el apartado [1.3.5.4. Bases de la RIO como Monoterapia: estudios ELIOT, TARGIT y otros](#). En cuanto al estudio TARGIT-A[86], con la última publicación[110] se han observado discrepancias entre los riesgos estimados previamente y los resultados obtenidos con un mayor seguimiento. El riesgo global estimado a 5 años en la cohorte pre-pathology, se estimaba en 2.1% frente a 1.1% para las cohortes TARGIT-A y RTE (p=0.31), siendo las diferencias más acusadas en la cohorte post-pathology, alcanzando 5.4% y 1.7% respectivamente (p=0.069). En los últimos resultados del estudio TARGIT-A con la cohorte post-pathology[110], la recurrencia local tras 5 años de seguimiento es de 3.96% frente a 1.05% y, aunque se aproximan, no se observan diferencias en la SLE (p=0.052). Todo ello habla a favor de que se precisa un **mayor seguimiento**, quedando a la espera de la comunicación de resultados de la serie prepatholgy.

No se puede esperar que la RIO controle el desarrollo o progresión de cánceres en otros cuadrantes, ya sean de nueva aparición o existentes, ni tampoco aquellos en el mismo cuadrante que se localicen a más de 1 cm de la superficie del balón[140]. Por tanto, tal y como resume Silverstein M et al. 2017[143], la recurrencia locoregional puede ser superior tras un tratamiento RIO frente a un tratamiento estándar de RTE, pero inferior a un tratamiento que no reciba radiación adyuvante.

A este respecto, es importante remarcar el **principio de autonomía** del paciente, con la mayor conciencia de enfermedad y capacidad de decisión. Alvarado M et al. 2014[212] buscó cuantificar cuál sería el riesgo adicional de recurrencia que las pacientes estarían dispuestas a aceptar para recibir RIO o RTE. Las pacientes aceptarían una media de 3.2% de riesgo adicional a 10 años para recibir RIO como monoterapia, frente a recibir RTE. Vaidya JS et al. 2016[108] desarrolla unos pictogramas para ayudar a las pacientes en la toma de decisiones ([Figura 17](#)).

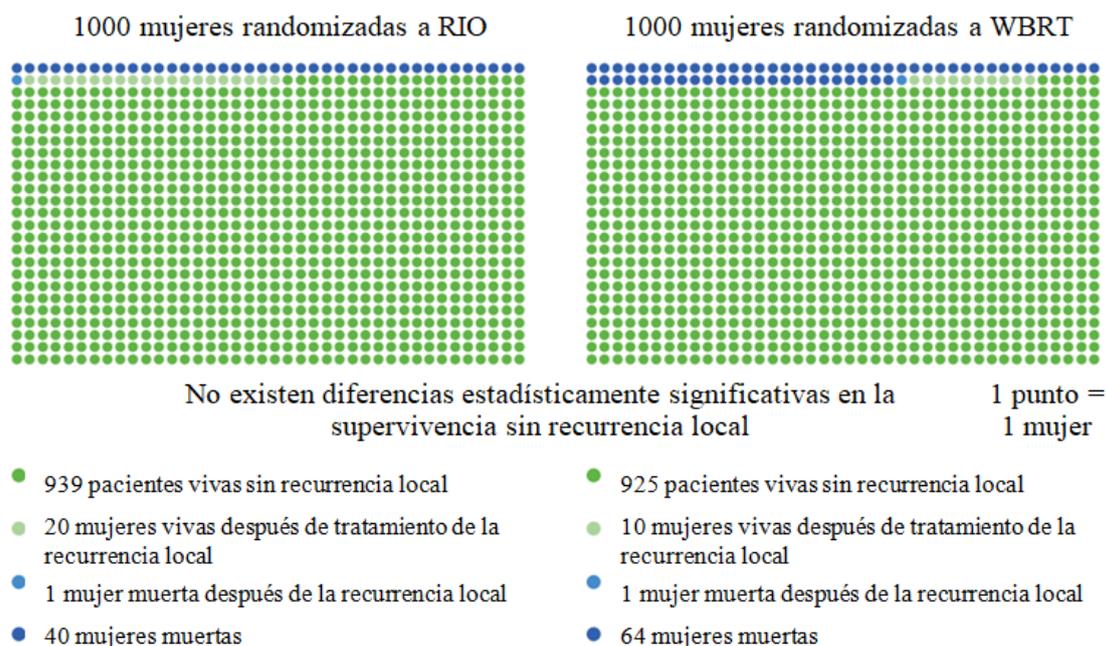


Figura 17. Pictograma para ayuda en la toma de decisiones de las pacientes sobre el tratamiento radioterápico. Imagen tomada y traducida de Vaidya JS et al. 2016[108].

En cuanto a las **metástasis** a distancia, se presentó un caso de metástasis óseas en cada grupo y un caso de metástasis hepáticas en el grupo RIO. El caso RIO γ se trató de una paciente de 62 años con un CDI de tamaño radiológico $<2\text{cm}$ y tamaño anatomopatológico definitivo de 15mm. Fue diagnosticada metástasis óseas múltiples a los 32 días de la intervención. Se sospecha que esta paciente presentaba previamente a la intervención dichas metástasis. Sin embargo, debido al protocolo establecido en el centro, la gammagrafía ósea se realiza en tumores con tamaño radiológico preoperatorio superior a 2cm. Es por ello que probablemente dichas metástasis pasasen inadvertidas. A pesar de ello, se contabilizan dentro del grupo RIO, sin ser excluidas.

En estadios precoces de cáncer de mama, la presencia de metástasis a distancia es un evento raro. Lee J et al. 2005[213] describe que el 0.7% de pacientes en estadio I, el 0.6% de estadio IIA, 0.6% de estadio IIB y 4.0% para estadio IIIA presentaron metástasis óseas empleando TC óseo. Sin embargo, dado el coste-efectividad de esta técnica en estadios iniciales, no se recomienda su uso sistemático. Actualmente, en las guías clínicas NCCN sobre cáncer de mama se recomienda realizar un estudio óseo preoperatorio en aquellas pacientes con elevación de fosfatasa alcalina o con dolores óseos.

Ninguna de las pacientes que falleció en las dos cohortes presentó una muerte causada por progresión del cáncer de mama. Las causas de **mortalidad** en la cohorte RIO fueron: sepsis respiratoria, carcinoma escamoso de trigono metastásico y sospecha de autólisis. En la cohorte RTE, las defunciones se debieron a: neoplasia de páncreas metastásico en dos pacientes, neumonía agravada por fibrosis pulmonar idiopática,

encefalopatía hepática secundaria a carcinoma colorrectal metastásico, cirrosis enólica con descompensación edematoascítica y sepsis urinaria.

En algunos artículos, se describe una menor mortalidad y mejor SG con el tratamiento RIO frente a RTE. En el reciente artículo publicado por Lei J et al. 2020[88], aunque las cifras de mortalidad no presentaron diferencias significativas, resultaron de 2.6% para el grupo RTE frente a 1.9% del grupo RIO sin existir diferencias en edad. La supervivencia, con una media de seguimiento de 25 meses, tampoco presentó diferencias. Vaidya JS et al. 2016[108] describe una mayor mortalidad en pacientes que recibieron RTE, e incluso, la mortalidad fue inferior en aquellas pacientes que recibieron RIO con RTE frente a aquellas que solo recibieron RTE[108]. Desarrolló también en 2016 un metaanálisis[214] que incluyó 9 ensayos clínicos de APBI frente a RTE; la mortalidad no asociada a cáncer de mama y la mortalidad global resultaron inferiores con la APBI, alcanzando una reducción del riesgo del 25% en ambos parámetros.

En nuestro análisis de **supervivencia**, no se observaron diferencias entre ambas cohortes ($p=0.11$). No obstante, impresiona que la cohorte RIO tiene una tendencia a disminuir la supervivencia. Sin embargo, las pacientes RIO presentaron una edad más avanzada y mayor riesgo anestésico; de hecho, las pacientes RIO que fallecieron presentaron una media de 75.1 ± 9 años frente a 67.1 ± 9 años de las pacientes vivas ($p=0.291$), y una puntuación ASA 3 en el 66.7%, frente al 17% en pacientes vivas ($p=0.037$). En la cohorte RTE no se aprecian diferencias significativas en estas variables. La edad media de fallecimiento de las pacientes RIO fue de 75.1 ± 9 años frente a 69.1 ± 9 años en la cohorte RTE. Por ello, esa tendencia en la cohorte RIO puede estar claramente influenciada por las comorbilidades presentadas por las pacientes.

Nuestros resultados oncológicos y de mortalidad deben ser interpretados con cautela por dos motivos: el menor tiempo de seguimiento de la cohorte RIO y el escaso número de eventos presentados. En el momento actual, no se han objetivado diferencias significativas entre ambas cohortes.

No se han registrado muertes por cáncer de mama en ninguno de los dos grupos.

Tanto la recurrencia local como la supervivencia global parecen superiores con el tratamiento RIO frente a RTE convencional en los estudios publicados. Las pacientes deben tomar partido en la toma de decisiones valorando los riesgos y beneficios de ambas terapias.

5.10. COMENTARIOS SOBRE LAS REINTERVENCIONES Y COMPLICACIONES MAYORES PRESENTADAS

Las **reintervenciones** que se han llevado a cabo han sido rescisión de tejido mamario, MRM, LA y aquellas causadas por complicaciones. El número global y el tipo no presentó diferencias entre ambas cohortes. La rescisión, MRM, LA y reintervención por complicación de fístula se realizaron de forma programada, mientras que las reintervenciones por complicación de hematoma o infección tuvieron un carácter urgente.

La rescisión y mastectomía se debieron a afectación de márgenes en el estudio AP definitivo. Resultaron afectados en 7 casos en la cohorte RIO y 10 en la cohorte RTE. Todos ellos fueron reoperados mediante rescisión, exceptuando 1 caso en la cohorte RIO que precisó MRM. Se optó por esta intervención porque la paciente fue diagnosticada de CLI multifocal en la pieza anatomopatológica definitiva con márgenes afectados, pN1 e ILV. Este caso se ha excluido de los resultados de complicaciones por no presentar tejido mamario. Los porcentajes de rescisión descritos en la bibliografía oscilan entre el 0% [102] y el 6.8% [108], mientras que la reintervención de mastectomía alcanza el 1.2% [102]. En nuestra serie, la rescisión alcanzó el 4.8% en la cohorte RTE y el 2.7% en la cohorte RIO, mientras que el porcentaje de reintervención de mastectomía fue del 0.4% en la cohorte RIO.

Las reoperaciones por **complicación** han resultado equiparables entre la cohorte RTE y RIO. Dentro de las urgentes se distinguen el hematoma y la infección. Nuestro porcentaje de hematoma que precisó drenaje quirúrgico ([Figura 21](#)) fue 1.9% en la cohorte RTE y 1.4% en la cohorte RIO ($p=1$). En los artículos que emplean el dispositivo Axxent, describen un 0.7-1.5% ([Tabla 18](#)); en series de CC sin RIO, el porcentaje de hemorragia descrito alcanza el 3.6% [215].



Figura 21.
Hematoma grave en paciente RIO que requirió tratamiento quirúrgico (HUMS).

En esta serie, la infección grave que precisó ingreso o drenaje quirúrgico urgente fue 1.8% en el grupo RIO y 1.4% en el grupo RTE ($p=1$). Existe mayor variabilidad entre los artículos, con datos que oscilan entre el 0.7% y el 7.1% ([Tabla 18](#)). Sí existe una cierta coincidencia en las series comparativas de RIO frente a RTE de Jacobs D et al. 2018[101] y Crown A et al. 2017[87] de mayor infección en el grupo RIO. Otros artículos de CC exclusiva describen un 2.7% de formación de abscesos[215].

La RIO parece asociar problemas en la cicatrización y el desarrollo de fístulas ([Figura 22](#)). Este hecho lo describen múltiples series [87,121,124,216] ([Tabla 18](#) y [19](#)). En la serie de Crown A et al. 2017[87], la dehiscencia resultó superior en el grupo RIO (9.3%) frente al grupo RTE (3.1%). Sin embargo, en esta serie no se han observado tales diferencias.

Se ha demostrado que la administración de RIO altera la producción de citocinas en el lecho donde se administra[108], pudiendo afectar al crecimiento de células mesenquimales[217] o fibrosis[218]; puede que estos cambios afecten también al proceso de cicatrización o la respuesta a la infección.



Figura 22. Fístula crónica en paciente RIO que requirió tratamiento quirúrgico (HUMS).

Coincidiendo con la literatura, la **radiodermatitis** precoz ha resultado superior en la cohorte RTE[102,108]. En los resultados expuestos de radiodermatitis precoz en la [tabla 4.5. Análisis de Radiodermatitis](#), se ha reflejado el máximo grado de toxicidad presentado al primer, tercer y/o sexto mes del tratamiento. Se evaluó la radiodermatitis generada por la RIO en todas las pacientes, incluso en aquellas que posteriormente recibieron radioterapia externa, antes de iniciar esta terapia adyuvante. Por ello, el contaje de RIO es de 216 pacientes, frente a los 56 casos de RIO con radioterapia externa. En nuestra cohorte RIO se presentaron 3 casos de radiodermatitis G3. Uno de los casos se presentó tras administración exclusiva de RIO, mientras que los otros dos restantes ocurrieron tras la aplicación de una adyuvancia con RTE (grupo RIO boost). Estas dos pacientes fueron evaluadas previamente a la administración de RTE adyuvante, presentando en ese momento radiodermatitis G0.

Los datos más extendidos son los del estudio TARGIT-A, con una radiodermatitis G3-4 de 0.54% en el grupo TARGIT frente a 2.06% del grupo RTE ($p=0.002$)[108]. En esta serie, la diferencia ha sido más abultada (RIO: 1.4%, RTE: 6.7%, $p=0.01$). La radioterapia externa ha resultado un factor de riesgo para el desarrollo de radiodermatitis, no sólo a la hora de comparar la cohorte RIO frente a RTE, sino también al analizar los subgrupos RIO, RIO con radioterapia externa adyuvante y RTE. Nuestros resultados coinciden con otras series comparativas entre RIO y RTE[81,102,108].

No se disponen los datos de radiodermatitis tardía de la cohorte RTE. Es por ello que no ha podido ser incluida en el análisis. Se ha evaluado la radiodermatitis tardía de la cohorte RIO, pasados 6 meses del tratamiento, siendo únicamente 4 casos (1.8%) en total (2 casos tratados con RIO exclusiva, 2 casos tratados con RIO y radioterapia externa) con radiodermatitis grado 1.

Las reintervenciones han resultado equiparables entre ambos grupos. El mayor número de reintervenciones fueron rescisiones por afectación de márgenes.

La RIO es una técnica segura en cuanto a sus resultados de complicaciones graves en comparación con la RTE, presentando de hecho menores cifras de radiodermatitis precoz grave.

5.11. ANÁLISIS DE FACTORES DEPENDIENTES DEL PROCEDIMIENTO RIO

Se ha realizado un análisis de factores específicamente intraoperatorios que pueden resultar relevantes sobre la morbilidad de la técnica RIO: el antibiótico profiláctico, el tamaño del balón aplicador y la distancia mínima entre el balón aplicador y la piel.

5.11.1. EFECTO DEL ANTIBIÓTICO PROFILÁCTICO

La cirugía mamaria se considera cirugía limpia; no se suele administrar profilaxis antibiótica, aunque se aconseja su uso en pacientes inmunocomprometidas, mayores de 65 años o en aquellos procedimientos en los que se vayan a emplear implantes[219]. El efecto del antibiótico profiláctico se ha podido evaluar únicamente en la cohorte RIO. Se administró profilaxis antibiótica en 86 pacientes. Las pacientes intervenidas por el S. de Cirugía General recibieron Amoxicilina-ácido clavulánico 2g iv o Fosfomicina 4g iv en alérgicas a Penicilinas en los 30 min previos a la intervención.

El uso o no de antibiótico profiláctico en la técnica RIO no asoció menor infección, seroma, radiodermatitis precoz, engrosamiento cutáneo, dolor, edema glandular, retracción o atrofia, úlcera, fibrosis o necrosis grasa o hiperpigmentación. Sorprende el mayor porcentaje de telangiectasia, grados 1 y 2, que ha presentado el grupo de profilaxis antibiótica (8 casos frente a 1 caso; $p=0.003$).

En los artículos de RIO publicados que hacen referencia al antibiótico, se aconseja su uso aunque no existe un claro consenso[108,121]. En el estudio de Vaidya JS et al. 2016[108] se aconseja el uso de la profilaxis antibiótica sin analizar las complicaciones asociadas. En el estudio de Zur M et al. 2016[121] empleando el dispositivo Intrabeam, el uso de antibiótico profiláctico se asoció a menor tasa de infección (no antibiótico: 15.2%, sí antibiótico: 6.6%. OR 0.39, 95%CI 0.2-0.78; $p=0.007$) y a menor número de infecciones graves pero sin alcanzar la significación estadística ($p=0.175$). En nuestra serie, el antibiótico profiláctico no asoció un menor número de infecciones global, aunque los casos de infecciones graves se presentaron en aquellas pacientes que no recibieron profilaxis (infección G2-3 en pacientes que recibieron profilaxis: 0, infección G2-3 en pacientes que no la recibieron: 4; $p=0.267$). No queda por tanto aclarado el posible efecto protector de la profilaxis antibiótica frente a la infección en pacientes intervenidas con técnica RIO.

5.11.2. SOBRE EL TAMAÑO DEL BALÓN

Existen tres tamaños de balón aplicador del dispositivo Xoft Axxent®: 3-4cm, 4-5cm y 5-6cm. En nuestra serie, no se empleó el balón 5-6cm en ningún caso. El tamaño del balón ha influido en el tiempo de terapia, resultando superior con el balón 4-5cm (14.9 ± 1 min) que con el balón 3-4cm (11.5 ± 8 min) ($p<0.001$), al igual que en los tiempos de intervención (3-4cm: 151 ± 35 min, vs. 4-5cm: 181 ± 32 min; $p=0.002$). El tiempo medio

global de terapia fue de 11.8 ± 8 min, inferior a los 20-45min descritos con Intrabeam[86].

El análisis de las complicaciones con respecto al diámetro del balón ha detectado únicamente la asociación del balón de 4-5cm con mayor porcentaje de engrosamiento cutáneo grado 1, es decir, asintomático (balón 3-4cm: 70%, balón 4-5cm: 93.8%; $p=0.045$), una complicación a priori, irrelevante. No ha resultado un factor de riesgo para otras complicaciones.

Se ha observado que el balón 4-5cm se empleó en pacientes con mayor IMC, en las que, además, la distancia mínima resultó mayor. Probablemente, un IMC más elevado se correlaciona con un mayor tamaño mamario y tejido graso que facilite la cobertura del balón. El tamaño del aplicador no ha influido en la radiodermatitis precoz.

Algunos estudios describen mayor porcentaje de complicaciones con balones de mayor diámetro. Rakhra S et al. 2017[123] describe una serie de 113 pacientes intervenidas con Intrabeam aplicando balones de 3 hasta 5cm de diámetro. El mayor tamaño del balón aplicador asoció mayor número de complicaciones de herida y necrosis grasa. Sin embargo, Barrou J et al. 2018[126] no descubrió mayor toxicidad al emplear balones > de 35mm (36.3% de toxicidad global, $p=0.27$). Nuestros datos son coincidentes con esta última publicación.

5.11.3. SOBRE LA DISTANCIA MÍNIMA

Un factor de especial importancia a la hora de aplicar la RIO es la distancia mínima existente entre la piel y el balón intracavitario. En nuestra serie, a todas las pacientes se les ha realizado una ecografía mamaria intraoperatoria previa a la irradiación para comprobar dicha distancia, un gesto que no comparten todos los estudios publicados. Clásicamente se ha descrito necesario mantener una distancia de al menos 1cm para evitar una exposición dérmica excesiva a la radiación[220]. La distancia fue <1cm en 4 casos, resultando superior a 8.4mm en todos ellos.

En nuestros resultados se reafirma la relevancia de preservar esta distancia. En este análisis, se han excluido los dos casos de radiodermatitis G3 causados por la radioterapia externa tras RIO. Así, los casos de radiodermatitis grados 2 y 3 exclusivamente asociada al uso de RIO se dieron en los pacientes con menor distancia mínima: se presentaron 5 casos de radiodermatitis G2-3 cuando la distancia mínima fue ≤ 11.5 mm, mientras que no se dio ningún caso cuando la distancia superó los 11.6mm ($p=0.001$).

Cabe resaltar el único caso de radiodermatitis G3 únicamente achacable a la administración de RIO: se trató de una paciente con una distancia mínima <1cm. Con el objetivo de aumentar dicha distancia, se inyectó suero en el tejido mamario para provocar su edematización y aumentar dicha distancia. Ésta práctica pudo favorecer la punción inadvertida del balón con pérdida progresiva de suero no identificada en la

ecografía. Desde entonces, esta práctica que nos fue explicada durante la formación inicial en 2015, no se considera segura y ha sido abandonada.

Para conseguir una distancia adecuada, la recolocación de puntos aproximación es la primera opción. En caso de no ser suficiente, se pueden emplear dispositivos como LoneStar® o separadores que permiten retraer los bordes dérmicos evitando su exposición a la radiación. El uso de gasas contribuye a tal efecto. Se trata de técnicas similares a las empleadas con el dispositivo Intrabeam en las que la piel no recubre el balón aplicador.

Llama la atención cómo el IMC ha resultado un “factor protector” de la radiodermatitis precoz. Un mayor IMC se ha asociado a mayor distancia mínima y por tanto, menor radiodermatitis: las pacientes con distancia mínima entre 0.84-11.6mm presentaron una media de IMC de $27.4 \pm 5 \text{kg/m}^2$, frente a aquellas con una distancia mínima $\geq 14 \text{mm}$ con un IMC medio de $30 \pm 5 \text{kg/m}^2$ ($p=0.005$). De las pacientes con un IMC $\geq 25.4 \text{kg/m}^2$, únicamente 1 caso (0.7%) presentó radiodermatitis grado 2, frente al 5.7% que presentó radiodermatitis grado 2-3 con un IMC $< 25.4 \text{kg/m}^2$ ($p=0.039$). Interpretamos que a mayor obesidad, mayor tejido graso y volumen mamario, que aun empleando un aplicador de mayor tamaño, ha permitido una mejor cobertura y mayor distancia mínima.

La distancia mínima no influyó en el resto de complicaciones: seroma mamario, engrosamiento cutáneo, hematoma, infección, dolor, edema glandular, telangiectasia, retracción o atrofia, úlcera, fibrosis o necrosis grasa o hiperpigmentación.

El antibiótico profiláctico no ha resultado un claro factor protector frente a la infección de herida.

Los diferentes tamaños del balón aplicador no asociaron mayor riesgo de complicaciones relevantes.

La distancia mínima es un factor de gran importancia para evitar la radiodermatitis: ninguna de las pacientes con una distancia $> 11.6 \text{mm}$ desarrolló radiodermatitis grados 2 ó 3 causada por el tratamiento RIO.

Un IMC elevado ($> 25 \text{kg/m}^2$) puede resultar un factor protector frente a la radiodermatitis, asociando mayor distancia mínima.

5.12. SOBRE LAS COMPLICACIONES EN LA COHORTE RIO

5.12.1. COMPLICACIONES PRECOCES

Las principales complicaciones precoces analizadas son el hematoma, seroma, infección, edema glandular, engrosamiento cutáneo y radiodermatitis.

En la [Tabla 37](#) se comparan los datos de nuestra serie RIO frente a los descritos en la bibliografía. Dada la gran cantidad de escalas y formas de expresar las complicaciones, se incluyen exclusivamente aquellos que han empleado la **CTCAE**[146], versiones 3 y/o 4, para poderlos comparar con nuestro trabajo.

En nuestra serie, las cifras de **hematoma** resultaron ligeramente superiores, tanto en grados leves como graves ([Tabla 37](#)). No hemos apreciado un mayor riesgo con el uso de antiagregantes, anticoagulantes o ambos grupos farmacológicos ($p=0.091$), aunque dos de las 4 pacientes que presentó hematoma grave recibía tratamiento anticoagulante. Aquellas pacientes con hematoma grave asociaron mayor retracción y atrofia (hematoma grave sin retracción: 50%, hematoma grave con retracción grado 1-2: 50%; $p=0.009$) e hiperpigmentación (hematoma grave sin hiperpigmentación: 50%, hematoma grave con hiperpigmentación grado 1: 50%; $p=0.025$).

Las **infecciones** que fueron tratadas con antibiótico oral (11.6%) resultaron también superiores; sin embargo aquellas que requirieron antibioterapia endovenosa (1.4%) o intervención quirúrgica urgente (0.5%) resultaron inferiores en comparación con la bibliografía, reflejadas en la [Tabla 37](#). Puede que el estricto seguimiento ambulatorio haya favorecido la rápida prescripción de antibioterapia oral impidiendo que los cuadros infecciosos progresasen a cuadros graves. No se ha identificado asociación con la presencia de diabetes mellitus, uso de antibiótico profiláctico u otros factores.

En cuanto al **seroma**, el 85% de las pacientes de nuestra serie presentó este hallazgo. La explicación reside en que, por protocolo, a todas las pacientes en el seguimiento se les ha realizado ecografías en el primer, tercer y sexto mes postoperatorio, facilitando el diagnóstico de este hecho. De hecho, el 73.6% de los casos resultaron asintomáticos, siendo éste un diagnóstico incidental. El número de pacientes con seroma sintomático, es decir, que requirió al menos una punción, es variable entre las series (1.1%-22%), encontrándose nuestro trabajo en un punto medio del 12% ([Tabla 37](#)). No se han identificado variables clínicas o tumorales que se asocien a un mayor número de punciones.

El **edema glandular** y **engrosamiento cutáneo** precoces han resultado elevados, aunque únicamente en grados leves. El 71.8% de las pacientes desarrolló engrosamiento cutáneo grado 1; en cuanto al edema glandular, se presentó como grado 1 en el 80.6% y como grado 2 en el 0.9%. El motivo es nuevamente el “sobrediagnóstico” de las ecografías realizadas en el seguimiento, pudiendo reflejar el proceso de cicatrización en las primeras semanas de la intervención. Ambas complicaciones se asociaron de forma estadísticamente significativa entre sí (edema glandular grado 1 con engrosamiento: 81%, edema glandular grado 2 con engrosamiento: 100%; $p<0.001$).

Tabla 37. Comparación de complicaciones precoces grupo RIO frente a bibliografía						
	Hematoma		Seroma		Infección	
	Bibliografía	Estudio	Bibliografía	Estudio	Bibliografía	Estudio
G1	6 (2.6%)[92] 3 (1.5%)[96] 6 (4.7%)[104] 3 (6.1%)[125] 1 (0.5%)[128]	17 (7.9%)		159 (73.6%)	1 (0.4%)[92] 3 (1.5%)[96] 2 (1.6%)[104] 11 (5.5%)[128]	25 (11.6%)
G2		7 (3.2%)	2% [101] 3 (1.1%)[126] 3 (1.5%)[128]	26 (12%)	2 (1.6%)[104] 12 (5.8%)[101] 1 (2%)[125] 4 (2%)[128]	3 (1.4%)
G3	1 (0.6%)[105] 1 (0.4%)[92] 1% [101] 3 (1.1%)[126]	4 (1.9%)			2 (1.6%)[104] 5 (1.8%)[101] 2 (0.7%)[126] 4 (2%)[128]	1 (0.5%)
G1-2	19 (9.5%)[105] 8 (2.1%)[121]		40 (10.1%)[121]		30 (7.5%)[121]	
G3-4	3 (0.7%)[121]				13 (3.3%)[121]	
G≥2			9 (22%)[125]			

Comparaciones con aquellos estudios que han empleado escala CTCAE, versiones 3 y 4.

Con respecto a la **radiodermatitis precoz**, tal y como se ha comentado previamente, resulta superior en aquellas pacientes RIO con radioterapia externa. En la [Tabla 38](#) se incluyen aquellos artículos que incluyen datos de radiodermatitis empleando la escala RTOG[145]. Los casos de radiodermatitis grave son escasos.

Tabla 38. Comparación de radiodermatitis precoz grupo RIO y RIO como boost frente a bibliografía				
		Bibliografía	Estudio	
			RIO	RIO+RTE
Radiodermatitis	G1	21 (27.3%)[127]	39 (20%)	34 (60%)
	G2	0[127]	4 (2.5%)	12 (21.4%)
	G3	6 (0.5%)[108] 0[127]	1 (0.6%)	2 (3.6%)

Comparaciones con aquellos estudios que han empleado escala RTOG.

El porcentaje de hematoma, tanto leve como grave, resulta superior a las cifras descritas en la bibliografía. No se han identificado factores preoperatorios o intraoperatorios que asociasen mayor riesgo de aparición. Las pacientes que desarrollaron hematoma grave, asociaron atrofia e hiperpigmentación.

Se han observado menos infecciones graves en nuestra serie.

Seroma, engrosamiento cutáneo y edema glandular se han presentado en formas leves con un sobrediagnóstico, favorecido por los controles ecográficos periódicos en el postoperatorio inmediato.

La administración de RTE adyuvante en el grupo RIO ha condicionado una mayor radiodermatitis precoz.

5.12.2. COMPLICACIONES TARDÍAS

Las complicaciones tardías analizadas son la fibrosis, edema glandular, telangiectasia, hiperpigmentación, retracción/atrofia, dolor crónico o residual, úlcera, y linfedema.

En la [Tabla 39](#) se incluyen los datos de nuestro trabajo empleando la escala **SOMALENT**[147] y aquellos referidos en la bibliografía que emplean la misma escala.

La **fibrosis** no es una complicación estática. Existen variaciones a lo largo del tiempo. A efectos descriptivos, se ha contabilizado el máximo grado que ha desarrollado cada paciente, incluyendo esas cifras en las tablas de resultados ([4.6. Estudio descriptivo de complicaciones cohorte RIO](#)). A continuación se describe la evolución de los distintos grados a lo largo del seguimiento ([Figura 18](#)).

No se han apreciado casos de fibrosis grado 3, es decir, aquella con una densidad muy marcada, retracción y firmeza. En los primeros 3 meses, se presenta únicamente de forma leve (grado 1). Sin embargo, con el paso del tiempo, especialmente a los 6-12 meses, se desarrolla el máximo grado.

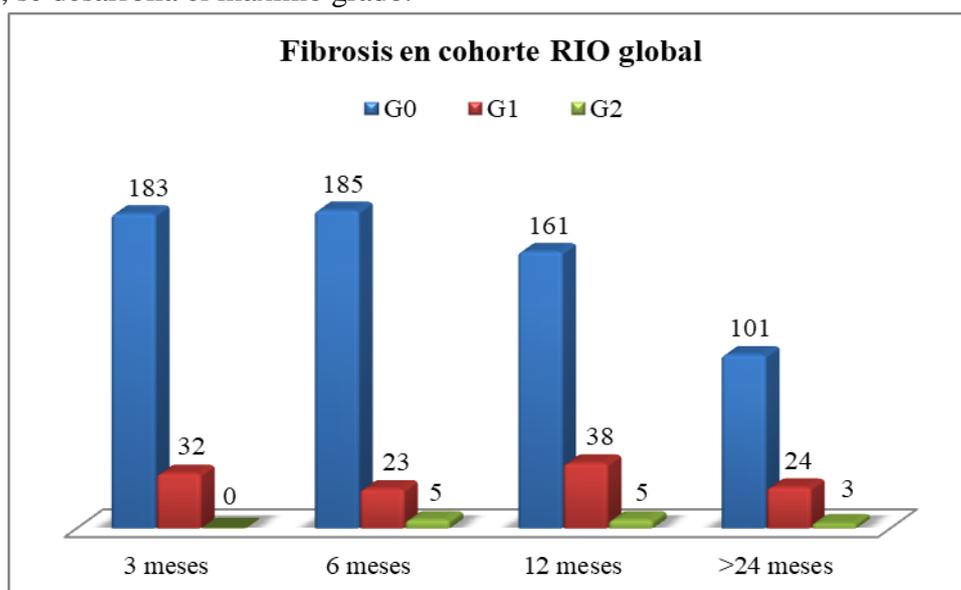


Figura 18. Análisis de fibrosis (grados 0-2) en cohorte RIO global. Eje vertical: n° de casos. Eje horizontal: línea temporal.

Se observan diferencias en la evolución de la fibrosis del grupo RIO exclusiva frente a RIO que recibió RTE adyuvante ([Figura 19](#)).

Aquellas pacientes con RIO exclusiva desarrollaron el máximo grado de fibrosis a los 6 meses, y se observa cómo la tendencia es descendente en el grado 2, permaneciendo estables las de grado 1.

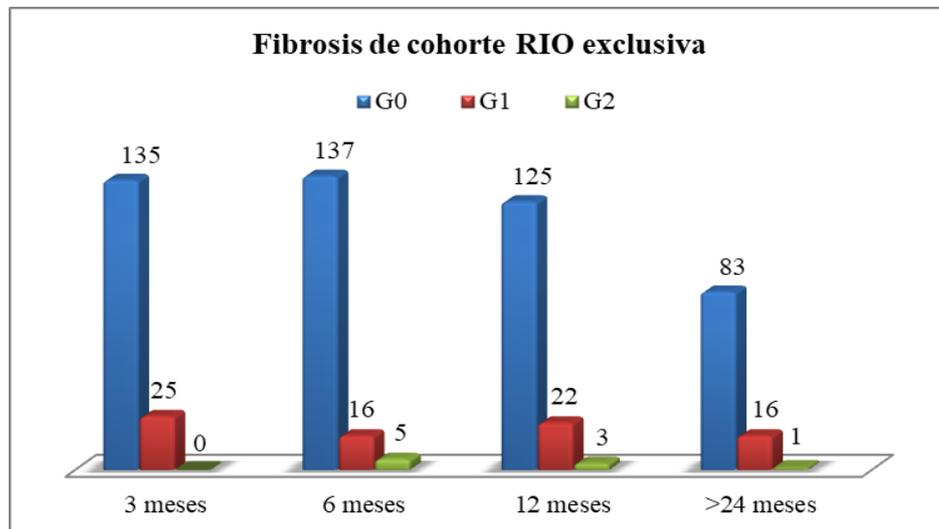


Figura 19. Análisis de fibrosis (grados 0-2) en cohorte RIO exclusiva. Eje vertical: nº de casos. Eje horizontal: línea temporal

En aquellas pacientes con RIO y radioterapia externa ([Figura 20](#)), no se desarrolló fibrosis grado 2 a los 6 meses de la RIO; en ese momento, la radioterapia externa adyuvante estaría finalizándose o se habría concluido con escasa diferencia de tiempo. Los casos de fibrosis, tanto grado 1 como 2, aumentan a los 12 meses; la fibrosis grado 2 se mantiene estable con únicamente 2 casos a partir de los 12 meses.

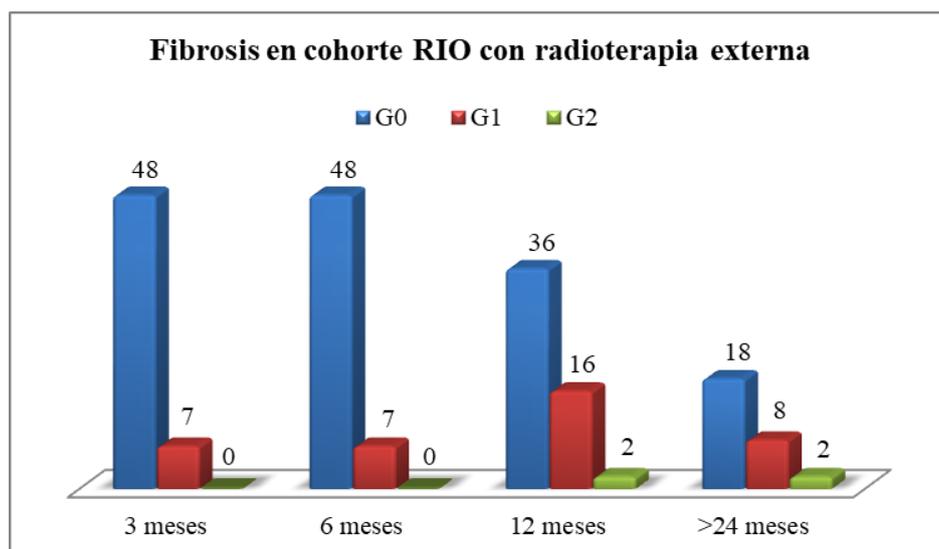


Figura 20. Análisis de fibrosis (grados 0-2) en cohorte RIO con radioterapia externa adyuvante. Eje vertical: nº de casos. Eje horizontal: línea temporal

Barrou J et al. 2018[126] analiza las complicaciones al mes de la RIO y en la última revisión. La fibrosis inicial fue de 0.66% y 0.78% en los grupos RIO y RIO-boost respectivamente, frente a 11.8% y 21.1% en la última evaluación, siendo la radioterapia externa un factor de riesgo para su desarrollo aunque no diferencie los grados. En nuestra serie, los datos se recogen en la [Tabla 39](#): la fibrosis crónica (pasados 6 meses) grados 1 y 2 en el grupo RIO alcanzó el 14.7% y 2% respectivamente, mientras que en el grupo RIO con radioterapia externa las cifras resultaron de 29.6% y 3.7%. De forma descriptiva en comparación con el resto de estudios, el porcentaje de fibrosis resulta superior en la modalidad RIO-boost a la modalidad RIO exclusiva ([Tabla 39](#)). Vallejo C et al.[218] describe cómo algunos factores, entre ellos el factor de crecimiento transformante β (TGF- β), se encuentran elevados tras la administración de RIO y pueden favorecer el desarrollo de esta complicación.

En nuestra serie, resulta llamativo el desarrollo de mayores grados de fibrosis en pacientes con enfermedades autoinmunes (fibrosis grado 2 con enfermedades autoinmunes: 38.5%, ausencia de fibrosis con enfermedades autoinmunes: 3.8%; $p=0.001$). La mayoría de las pacientes presentó artritis reumatoide o lupus eritematoso sistémico, aunque es la esclerodermia la enfermedad que parece tener mayor asociación con el cáncer de mama[221]. La respuesta inflamatoria inmunomediada se encuentra alterada en estas pacientes, pudiendo favorecer esta complicación[222]. Los mayores grados se presentaron en pacientes con menor IMC, probablemente debidas a que el menor tejido graso facilita la exploración (IMC de pacientes sin fibrosis: $29.1\pm 5\text{kg/m}^2$, IMC de pacientes con fibrosis grado 2: $26.6\pm 5\text{kg/m}^2$; $p=0.016$). Mayores tiempos de administración de terapia RIO asociaron mayores grados de fibrosis (tiempo RIO en pacientes sin fibrosis: $11.2\pm 1\text{min}$, tiempo RIO con fibrosis grado 2: $19.7\pm 3\text{min}$; $p=0.001$). Hemos apreciado también una relación directa entre fibrosis y máximo grado de radiodermatitis precoz por RIO: el 30.5% de los pacientes con fibrosis grado 2 presentaron también radiodermatitis grado 2-3, mientras que ninguna paciente sin fibrosis presentó radiodermatitis grado 2-3 ($p<0.001$).

El **edema glandular** de grado 1 precoz resultó elevado, tal y como se ha comentado previamente. Sin embargo, el edema crónico de grado 2 se dio únicamente en pacientes RIO-boost (3.6%), resultando similar al 2.4%[154]-3%[162] descrito en la bibliografía.

En cuanto a los porcentajes de **telangiectasia**, **hiperpigmentación** o **retracción/atrofia**, los resultados en la bibliografía son variables, principalmente grados leves; en esta serie, resultaron inferiores a la mayoría de los estudios ([Tabla 39](#)).

El **dolor crónico** impresiona ser superior en aquellas pacientes RIO-boost, tanto en aparición como en gravedad. En este trabajo, únicamente se dieron casos grado 2 en dicho grupo, es decir, aquel intermitente, soportable sin precisar opioides, pero regular. De forma descriptiva, los datos recogidos de la bibliografía también impresionan de mayor gravedad del dolor en aquellas pacientes tratadas con RIO-boost frente a RIO exclusiva. En el análisis se descubre la probable asociación directa del dolor grado 1-2 con la radiodermatitis por radioterapia externa grado 2-3 (el 50% de las pacientes con dolor G1 y el 50% de las pacientes con dolor G2 presentaron radiodermatitis G2-3;

$p=0.004$), sin darse esta relación con la radiodermatitis por RIO ($p=0.354$). También se asoció a la fibrosis grado 1-2 (el 67.7% de las pacientes con dolor G1 y el 50% de las pacientes con dolor G2 presentaron fibrosis G1-2; $p<0.001$).

La **úlceras o fístulas** que precisó reparación quirúrgica resultó superior en el grupo RIO monoterapia (3 casos, 1.9%) frente a RIO boost (0%), mientras que la ulceración que cicatrizó con tratamiento médico resultó similar entre ambos grupos (3 casos (1.9%) y 1 caso (1.8%) respectivamente). Nuestros porcentajes se encuentran dentro de los límites descritos, que oscilan entre el 0.3% [154] y el 2% [161].

Por último, el **linfedema** ha resultado superior en número y gravedad en aquellas pacientes que recibieron RIO-boost. La administración de RTE adyuvante no alcanza la significación estadística ($p=0.07$), aunque los 2 casos de linfedema grado 2 se presentaron en pacientes con RTE.

La fibrosis no ha resultado una complicación estática. Su aparición y desarrollo se ha asociado a la presencia de enfermedades autoinmunes, un menor IMC, mayor tiempo de terapia RIO y a haber presentado radiodermatitis grado 2-3 previa.

Son pocos los casos de dolor crónico, mayoritariamente de grado leve. La radiodermatitis por radioterapia externa y la fibrosis impresionan de ser factores de riesgo para su presentación.

Las úlceras que precisaron tanto tratamiento médico como quirúrgico se presentaron mayoritariamente en el grupo RIO exclusiva.

Telangiectasia, hiperpigmentación, retracción/atrofia o linfedema resultaron complicaciones infrecuentes.

Tabla 39. Comparación de complicaciones tardías RIO frente a bibliografía (%)								
		Bibliografía				Trabajo		
		RIO	RIO + RTE		RTE	RIO	RIO + RTE	Total
Edema glandular	G1	7.3[124] 0[166]	16.7[124] 5[162]	1.7[161] 12[166]		83.8	71.4	80.6
	G2					0	3.6	0.9
	G2-3	1.9[116]	3[162]	2.4[154]	8[116]			
Telangiectasia	G1	5.8[116] 14.6[124] 0[166]	23.3[124] 6[162]	12[161]	17.7[116]	3.8	1.8	3.2
	G2					1.3	0	0.9
	>G2		3.3[124]					
	G1-2		7[166]					
Hiperpigmentación	G1	9.7[124]	20[124] 5[162]	3[161]		7	5.4	6.5
	G2	5.6[116]	1[162]	2[161]	7.7[116]	0	0	0
	G2-3		0.5[154]					
Fibrosis	G1	8.3[96] 46.3[124] 20.6[166]	30[124] 22[162]	17[161] 46[166]		14.7	29.6	18.6
	G2	3.4[96] 2.4[124] 1.5[166]	30[162]	34[161] 18.3[166]		2	3.7	2.5
	G3	0[166]	5[162]	2.4[166] 3[161]		0	0	0
	G2-3	17[116]	43.3[124] 21[154]		18.4[116]			
Retracción/ atrofia	G1	5.4[96] 40.9[116] 41.5[124]	53.3[124] 19[162] 29[161]		25.5[116]	15	14.3	14.8
	G2					0.6	1.8	0.9
	G≥2		23.3[124]					
Dolor	G1	14.6[124] 20.6[166]	20[124] 10[162]	15[161] 34[166]		11.9	21.4	14.4
	G2	1.5[166]	9[162] 7[161]	1[166]		0	3.6	0.9
	G3		1[162]					
	G≥2	20.6[116]	6.6[124]	8.6[154]	15.7[116]			
Ulceración	G≥2	1.9[116] 1.4[124]	0[162]	0.3[154] 2[161]	0[116]			
	G2					1.9	1.8	1.9
	G3					1.9	0	1.4
Linfedema	G1					5.1	10	6.5
	G2-4	1.9[116]	1[162]		3.9	0	4	1.1

Comparaciones con aquellos estudios que han empleado escala SOMA-LENT.

6. LIMITACIONES

El presente trabajo no se encuentra exento de limitaciones.

Por un lado, se emplea una cohorte retrospectiva. Existe por tanto una diferencia en el tiempo de seguimiento entre ambas cohortes. En la cohorte retrospectiva no ha sido posible recoger algunos datos; entre ellos se encuentran las complicaciones menores, invasión linfovascular o radiodermatitis tardía. Ese es el motivo por el que en los resultados, el número de casos en cada categoría puede no coincidir con el número total. La información sobre las complicaciones menores o la radiodermatitis tardía podría haber aportado información relevante para comparar ambas posibilidades terapéuticas, radioterapia externa frente a RIO. La ausencia de estos datos ha sido reflejada en los diferentes apartados.

El seguimiento de la cohorte RIO es inferior a la cohorte RTE, además de que el número de eventos ocurridos (oncológicos y mortalidad) es bajo, lo que impide extraer conclusiones definitivas sobre estos resultados.

Se han observado diferencias significativas entre las cohortes RTE y RIO en edad y riesgo anestésico ASA. Sin embargo, estas observaciones pueden advertir sobre la aplicación real de los tratamientos radioterápicos: son el reflejo de la menor tasa de radiación adyuvante externa en pacientes de edad avanzada y comorbilidades. También se han identificado diferencias en grado histológico y Ki67, aunque no constituyan criterios de selección. La ILV presentó diferencias, aunque la falta de algunos datos puede hacer cuestionar que estos resultados sean representativos.

Puede entenderse que existe variabilidad en los tratamientos adyuvantes. El objetivo del estudio es comparar los tratamientos radioterápicos, por lo que deben existir diferencias entre ambos grupos. Sin embargo, en cuanto al resto de tratamientos adyuvantes (hormonoterapia y quimioterapia), los datos han resultado equiparables.

Las complicaciones menores han sido estudiadas de forma descriptiva, sin realizarse un estudio analítico comparativo con los datos bibliográficos, lo que impide establecer conclusiones firmes a este respecto.

Se precisa un mayor tamaño muestral y seguimiento para poder aportar datos con mayor validez referentes a los resultados oncológicos y de mortalidad. Este estudio abre la posibilidad a comunicar dichas cifras en un futuro.

7. CONCLUSIONES

1. El uso de Radioterapia intraoperatoria en pacientes con cáncer de mama en estadio precoz no ha presentado diferencias en los resultados oncológicos de recurrencia local, metástasis, mortalidad o supervivencia, en comparación con el tratamiento convencional empleando radioterapia externa. Sin embargo, estos resultados deben ser interpretados con cautela por el menor tiempo de seguimiento de las pacientes tratadas con radioterapia intraoperatoria y el escaso número de eventos ocurridos.
2. Las pacientes con un menor ofrecimiento de radiación adyuvante por mayor edad y mayor número de comorbilidades asociadas, representan un grupo de especial interés en el que la radioterapia intraoperatoria puede jugar un papel fundamental.
3. El grado histológico y la invasión linfovascular se han mostrado superiores en la cohorte radioterapia externa, mientras que el Ki67 ha resultado más elevado en la cohorte radioterapia intraoperatoria. La dificultad en la recogida de estos datos puede hacer que estos resultados no sean representativos.
4. Se ha identificado un mayor número de cirugías oncoplásticas en la cohorte radioterapia intraoperatoria, reflejando los beneficios de la combinación de ambas técnicas. La linfadenectomía axilar inmediata resultó superior en la cohorte radioterapia externa, claramente influenciada por la implantación de los criterios ACOSOG Z0011 en el centro.
5. En cuanto a la morbilidad, la radioterapia intraoperatoria ha demostrado ser una técnica segura, sin diferencias en complicaciones graves que requiriesen tratamiento quirúrgico o intravenoso, asociando además menor radiodermatitis grave precoz.
5. La mayor distancia mínima entre balón aplicador y piel, además de un IMC elevado, se relacionaron con menor radiodermatitis.
6. El antibiótico profiláctico no representó una protección frente a la aparición de complicaciones. Su uso sistemático podría no estar indicado.

8. ANEXOS

Anexo 1. Escalas empleadas para recoger las complicaciones

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.					
	G1	G2	G3	G4	G5
Infección		Infección local con síntomas moderados; tratamiento oral	Infección grave; adenitis axilar; tratamiento antibiótico intravenoso, antifúngico o antivírico	Potencialmente mortal, intervención quirúrgica urgente	Muerte
Hematoma	Síntomas leves, no requiere intervención	Evacuación mínimamente invasiva o aspiración	Transfusión, intervención radiológica, endoscópica o quirúrgica electiva	Potencialmente mortal, intervención quirúrgica urgente	Muerte
Seroma	Asintomático, observación clínica o diagnóstica; no requiere intervención	Sintomático; aspiración simple	Sintomático; drenaje radiológico o quirúrgico electivo		
Fibrosis	Induración leve, permite deslizar la piel	Induración moderada, no permite “pellizcar” la piel	Induración grave, no permite “pellizcar”, limita el autocuidado	Generalizada, afecta la respiración o alimentación	Muerte
Dolor	Leve	Moderado, limita las actividades instrumentales diarias	Grave, limita el autocuidado en las actividades diarias		
Edema	Localizado	Moderado, localizado, intervención indicada, limita actividades instrumentales diarias	Grave, requiere intervención, limita el autocuidado		

Fuente: National Institutes of Health. U.S. Department of health and human services. Disponible en: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf[146]

TOXICIDAD AGUDA (hasta 6 meses de la finalización de la radioterapia)				
Dermatitis				
Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Sin cambios.	Eritema leve o sordo, depilación, escamación seca, disminución de la sudoración.	Eritema brillante, descamación húmeda parcheada, edema moderado.	Descamación húmeda confluyente, edema importante.	Ulceración, hemorragia, necrosis.
TOXICIDAD TARDÍA (6 meses después del fin del tratamiento)				
Toxicidad en la piel y tejido subcutáneo				
Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Ninguno	Atrofia leve, Cambios de pigmentación, pérdida leve de cabello, ligera induración y pérdida de grasa subcutánea.	Atrofia parcheada, telangiectasia moderada, pérdida total de cabello, fibrosis moderada, contractura leve <10%.	Atrofia severa, telangiectasia marcada, induración severa, pérdida de tejido subcutáneo, contractura >10%	Ulceración, necrosis.
Fuente: RTOG (Radiation Oncology Therapy Group). RTOG/EORTC Acute and Late Radiation Morbidity Scoring Schema. Disponible en: http://www.rtog.org [145]				

CRITERIOS DE TOXICIDAD ESCALA SOMA-LENT (Late effects of normal tissue-subjective, objective, management, and analytic)						
Toxicidad mama		Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	
Dolor	Subjetivo	Ocasional y mínimo, hipersensación y prurito	Intermitente y soportable	Persistente e intenso	Refractario y muy doloroso	
	Cuidados	Ocasional, sin narcóticos	Regular, sin narcóticos	Regular, con narcóticos	Intervención quirúrgica	
Edema	Objetivo	Asintomático	Sintomático	Disfunción secundaria		
	Cuidados			Intervención médica	Intervención quirúrgica/mastectomía	
Fibrosis/ Necrosis grasa	Objetivo	Incremento de la densidad poco palpable	Incremento de la densidad sólido y definido	Densidad muy marcada, retracción y firmeza		
Telangiectasia	Objetivo	<1/cm ²	1-4/cm ²	>4/cm ²		
Linfedema brazo (circunferencia)	Objetivo	Incremento 2-4cm	Incremento >4-6cm	Incremento >6cm	Inutilidad del brazo, angiosarcoma	
	Cuidados		Elevación del brazo, medias elásticas	Compresión envolvente, fisioterapia intensa	Intervención quirúrgica/amputación	
Retracción/ atrofia	Objetivo	10-25%	>25-40%	>40-75%	Toda la mama	
	Cuidados				Intervención quirúrgica/mastectomía	
Úlcera	Objetivo	Epidermal, ≤1cm ²	Dermal >1cm ²	Subcutánea	Exposición de hueso o necrosis	
	Cuidados		Intervención médica	Intervención quirúrgica, desbridamiento	Intervención quirúrgica, mastectomía	
Fuente: NHS Foundation. At the forefront of cancer care, research and education (revisado febrero 2013). Disponible en: http://www.christie.nhs.uk/pro/depts/clinonc/lent_soma/questionnaires.aspx [147]						

Anexo 2. Cuestionario de recogida de Datos epidemiológicos, clínicos y tumorales.**CUESTIONARIO PACIENTES CANCER MAMA – RIO**

Código de identificación:

Edad..... Sexo..... H/M.....Profesión.....

Procedencia:..... Rural / Urbana.**Antecedentes personales:**

Gineco-lógicos	<input type="checkbox"/> Menarquía (<i>edad</i>)
	<input type="checkbox"/> Menopausia (<i>edad</i>)
	<input type="checkbox"/> Edad primer hijo
	<input type="checkbox"/> Lactancia materna
	<input type="checkbox"/> Terapia sustitutiva (<i>fecha inicio</i>)
	<input type="checkbox"/> Cáncer mama previo
Médicos	<input type="checkbox"/> Riesgo ASA
	<input type="checkbox"/> Cardiopatía
	<input type="checkbox"/> HTA
	<input type="checkbox"/> Fibromialgia
	<input type="checkbox"/> Diabetes mellitus
	<input type="checkbox"/> Enfermedades de colágeno / autoinmunes
	<input type="checkbox"/> Hábitos tóxicos. - Fumador (<input type="checkbox"/> < 10 cig/ día; <input type="checkbox"/> 10-20 cig/día; <input type="checkbox"/> > 20 cig/día). - Alcohol (<input type="checkbox"/> < 40 grs/día; <input type="checkbox"/> 40-90 grs/día; <input type="checkbox"/> > 90 grs/día).
	<input type="checkbox"/> Obesidad.
<input type="checkbox"/> Otras:	

Antecedentes familiares

	Edad premenopáusica	Edad postmenopáusica
Cáncer de Mama	<input type="checkbox"/> Primer grado:	<input type="checkbox"/> Primer grado:
	<input type="checkbox"/> Segundo grado:	<input type="checkbox"/> Segundo grado:
Cáncer de Ovario	<input type="checkbox"/> Primer grado:	<input type="checkbox"/> Primer grado:
	<input type="checkbox"/> Segundo grado:	<input type="checkbox"/> Segundo grado:

Exploración:

Peso (<i>kg</i>)		IMC (Kg/m^2):
Talla (m^2)		
Escala ECOG	<input type="checkbox"/> 0 (<i>actividad normal sin restricción</i>) <input type="checkbox"/> 1 (<i>actividad restringida. Deambula</i>) <input type="checkbox"/> 2 (<i>incapacidad laboral. <50% del tiempo encamado</i>) <input type="checkbox"/> 3 (<i>capacidad restringida para cuidados y aseo personal. >50% tiempo encamado</i>) <input type="checkbox"/> 4 (<i>incapacidad total. 100% del tiempo encamado</i>)	

PROCESO ASISTENCIAL (*Fechas*)

	Fecha	Nº días
Detección		-----
1ª Consulta/ Comité		
BAG		
Intervención		

CARÁCTERÍSTICAS DEL TUMOR

Localización	Mama	<input type="checkbox"/> Derecha	<input type="checkbox"/> Izquierda	<input type="checkbox"/> Bilateral	
	Cuadrante	<input type="checkbox"/> CSE	<input type="checkbox"/> CSI	<input type="checkbox"/> CII	
		<input type="checkbox"/> CIE	<input type="checkbox"/> Retroareolar	<input type="checkbox"/> Cola axilar	
	Plano	<input type="checkbox"/> Anterior	<input type="checkbox"/> Medio	<input type="checkbox"/> Posterior	
Histología	Tipo hist	<input type="checkbox"/> CDI	<input type="checkbox"/> CDIS	<input type="checkbox"/> Lobulillar	
	Nottingham	Diferenciación glandular:	Pleomorfismo nuclear:	tasa Mitótica:	Total:
		GRADO:		Score:	
	IHQ	<input type="checkbox"/> RE:	<input type="checkbox"/> RP:	<input type="checkbox"/> Her2-neu:	
		<input type="checkbox"/> CK 19:	<input type="checkbox"/> CK5/6:	<input type="checkbox"/> e-cadh:	
<input type="checkbox"/> p53:		<input type="checkbox"/> Ki67:			
Tamaño	Mamográfico	<input type="checkbox"/> 0 – 9 mm	<input type="checkbox"/> 10-19mm	<input type="checkbox"/> > 20mm	
	Palpable	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No		
	Arpón	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No		

TRATAMIENTO. Fecha intervención: _____

Cirugía	<input type="checkbox"/> Profilaxis antibiótica (<i>especificar</i>)		
	Tipo intervención	<input type="checkbox"/> Conservadora	<input type="checkbox"/> Oncoplástica
	Ampliación bordes	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No
	<input type="checkbox"/> BSGC	<input type="checkbox"/> Negativo	<input type="checkbox"/> Negativo
	Nº ganglios:	<input type="checkbox"/> Micrometástasis	<input type="checkbox"/> Micrometástasis
		<input type="checkbox"/> Macrometástasis	<input type="checkbox"/> Macrometástasis
	<input type="checkbox"/> Linfadenectomía axilar		
	<input type="checkbox"/> Colocación placa protección		Tamaño:
	Borde dérmico mínimo intraoperatorio:		
	Balón:	<input type="checkbox"/> 3-4cm	
	<input type="checkbox"/> 4-5 cm		
	<input type="checkbox"/> 5-6 cm		
Volumen insuflación (cc)			
Tiempo quirúrgico (min)			
Cirujanos			
RIO	<input type="checkbox"/> Monoterapia		<input type="checkbox"/> Refuerzo
	Dosis		
	Tiempo irradiación (min)		

POSTOPERATORIO INMEDIATO

Área postquirúrgica	<input type="checkbox"/> URPA	<input type="checkbox"/> REA	<input type="checkbox"/> UCI
<input type="checkbox"/> Antibioterapia terapéutica (<i>especificar</i>)			
Estancia (nº días intervención – alta)			

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Tamaño (cm):		
Márgenes quirúrgicos	<input type="checkbox"/> Libres	<input type="checkbox"/> Afectos
<input type="checkbox"/> Invasión linfovascular		
<input type="checkbox"/> Invasión de tejido cutáneo o de vasos de la dermis		
<input type="checkbox"/> Otros hallazgos		
Estadio:	T:	
	N:	

REINTERVENCIÓN. Fecha _____

 Ampliación bordes

ANEXO 3. CONSENTIMIENTOS INFORMADOS.

Consentimiento Informado

REALIZACIÓN DE CIRUGÍA CONSERVADORA DE MAMA CON TECNICA DE GANGLIO CENTINELA Y RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA

1.- Identificación y descripción del proceso:

En mi caso se practicará **TUMORECTOMÍA** (resección de la tumoración) que en ocasiones será previamente señalizada con aguja/s de Kopans (arpon/es). El resultado del análisis anatomopatológico intra o postoperatorio puede indicar la necesidad de ampliar la resección, incluso en algunos casos, ser necesaria la mastectomía de forma diferida.

La técnica del **GANGLIO CENTINELA** consiste en la detección del primer o primeros ganglios linfáticos a los que drena el tumor mediante la inyección de radiotrazadores y/o colorantes por parte del Servicio de Medicina Nuclear. Una vez localizados se extirpan para su estudio anatomopatológico. Según el estudio intraoperatorio o diferido puede precisar una linfadenectomía axilar en el mismo acto quirúrgico o posteriormente, en este último supuesto, de forma quirúrgica o rádica.

Comprendo que a pesar de la adecuada elección de la técnica y de su correcta realización pueden presentarse efectos indeseables, tanto los comunes derivados de toda intervención y que pueden afectar a todos los órganos y sistemas, como otros específicos del procedimiento.

2.- Riesgos poco graves y frecuentes:

Infección, sangrado o colección de líquido en la herida quirúrgica. Hematomas. Alteraciones de la sensibilidad en la zona operatoria. Pequeñas deformidades de la mama. Dolor prolongado en la zona de la operación.

3.- Riesgos poco frecuentes mas graves:

Sangrado importante por lesión vascular. Lesiones nerviosas. Edema del brazo (linfedema). Contracturas cicatriciales. Limitación en la movilidad del hombro o brazo. Deformidad de la mama. Reproducción de la enfermedad.

En caso de disecar el ganglio centinela en la mamaria interna pueden producirse lesiones vasculares graves de la arteria mamaria interna, neumotórax por apertura de pleura o necesidad de exéresis parcial de algún cartílago costal.

4.- Objetivos y beneficios que se espera alcanzar:

La radioterapia es una modalidad terapéutica que utiliza radiaciones ionizantes para el tratamiento de ciertas enfermedades. El propósito del tratamiento radioterápico es administrar dosis precisa de radiación a un volumen previamente definido, originando el mínimo daño posible a los tejidos sanos circundantes, con el fin de obtener el máximo control posible de la enfermedad. En determinados tumores, existe indicación de **RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA**, es decir de la administración de una dosis alta de irradiación en el lecho quirúrgico, en el mismo tiempo de la cirugía. El procedimiento tiene lugar en el mismo bajo los cuidados de los Anestesiólogos y con un riguroso control. Tras la irradiación se completa la cirugía.

Lo esperado con este tratamiento es la mejoría o curación de su proceso, sin embargo no podemos asegurar que se consiga alcanzar este objetivo. Los efectos secundarios de este tratamiento vienen determinados por la localización de la zona que va a ser irradiada, siendo detallados más adelante. La intensidad de los mismos suele ser leve o moderada.

La mayoría de los efectos secundarios mejoran después de finalizar el tratamiento, aunque en algunas ocasiones son irreversibles. El desarrollo de las complicaciones no se puede asegurar anticipadamente debido a la

Consentimiento Informado

REALIZACIÓN DE CIRUGÍA CONSERVADORA DE MAMA CON TECNICA DE GANGLIO CENTINELA Y RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA

naturaleza de la enfermedad, a la asociación con otros tratamientos o a la susceptibilidad de cada paciente.

5.- Los posibles efectos secundarios:

Derivados del tratamiento con radioterapia son: GENERALES: cansancio, malestar, decaimiento, pérdida de peso, pérdida de apetito, náuseas, vómitos, febrícula. PIEL: Agudos: enrojecimiento, pigmentación, descamación, ulceración, depilación. Crónicos: alteración de la coloración, atrofia, fibrosis, edema, sequedad, depilación, ulceración. PARED TORÁCICA: Crónicos: dolor costal, fracturas costales, necrosis del hueso o partes blandas, fibrosis pulmonar. GLÁNDULA MAMARIA: Agudos: edema, dolor. Crónicos: edema de la mama, dolor a la palpación, fracturas costales, fibrosis pulmonar y edema de brazo

En algunas ocasiones puede ser necesario realizar un tratamiento complementario con radioterapia sobre la mama restante. Además pueden ser necesarios otros tratamientos (quimioterapia, hormonoterapia, rehabilitación...etc).

6.- Consecuencias previsibles de su no realización:

La NO aplicación de Radioterapia intraoperatoria (RIO) obligará indefectiblemente a administrar a la paciente radioterapia glandular externa convencional, según pautas del oncólogo radioterapeuta. Si la RIO se aplica como sobreimpresión ("boost") del lecho tumoral, este deberá llevarse a cabo tras la radioterapia glandular externa

7.- Contraindicaciones:

Si durante el procedimiento de preparación para administrar la RIO no se consigue una distancia a la piel de al menos un centímetro y no conseguimos separarla piel convenientemente se contraindicara el tratamiento. Esta situación puede ocurrir en glándulas mamarias pequeñas y localizaciones tumorales supero-internas.

El médico me ha indicado que para la realización de esta técnica puede ser necesaria una preparación previa, en ocasiones con peculiaridades como:

También me ha indicado la necesidad de advertir de mis posibles alergias medicamentosas, alteraciones de la coagulación, enfermedades cardiopulmonares, existencia de prótesis, marcapasos, medicaciones actuales o cualquier otra circunstancia.

8.- Riesgos relacionados con sus circunstancias personales específicas:

El médico me ha explicado que en mi caso la alternativa más eficaz es la cirugía.

9.- La realización del procedimiento puede ser fotografiada o filmada con fines científicos o didácticos, salvo que yo manifieste lo contrario.

Acepto

Consentimiento Informado
REALIZACIÓN DE CIRUGÍA CONSERVADORA DE MAMA CON
TECNICA DE GANGLIO CENTINELA Y RADIOTERAPIA
INTRAOPERATORIA

DECLARACIONES Y FIRMAS

Etiqueta

Don/doña: _____
 Fecha de nacimiento: _____
 Nº Historia: _____
 Afiliación: _____
 Domicilio: _____
 Teléfono: _____

Declaro:

Que el Dr./Dra.: _____(nombre y apellidos del facultativo que proporciona la información) me ha informado de la necesidad/conveniencia de **Realización de Cirugía Conservadora de Mama con Técnica de Ganglio Centinela y Radioterapia Intraoperatoria**, y se me ha explicado y he aceptado y comprendido la información que se me ha dado. El facultativo que me ha atendido es quien me ha facilitado las explicaciones en lenguaje claro y sencillo y he comprendido el procedimiento, así como sus riesgos y complicaciones más frecuentes, tanto de tipo general como derivados de mi situación concreta.

He sido, así mismo, informado/a de las posibles alternativas, he podido formular todas las preguntas que he creído conveniente y me han aclarado las dudas planteadas.

Mi aceptación es voluntaria y puedo retirar este consentimiento cuando lo crea oportuno.

En consecuencia, **doy mi consentimiento** para que se me realice la intervención que me ha sido explicada anteriormente.

En Zaragoza, a _____ de _____ de _____

Firma del paciente:

Firma del médico

.....

.....

TUTOR LEGAL O FAMILIAR

D./Dña. _____ con DNI. _____, y en calidad de _____
 _____, soy consciente de que el paciente cuyos
 datos figuran en el encabezamiento, no es competente para decidir en este momento, por lo que
 asumo la responsabilidad de la decisión.

He sido suficientemente informado/a del procedimiento que se le va a realizar y doy expresamente mi
 consentimiento para su realización, que podré retirar en el momento que lo desee.

Firma del tutor o representante legal

.....

NO AUTORIZACIÓN / ANULACIÓN

Por la presente **NO AUTORIZO / ANULO** cualquier consentimiento plasmado en el presente impreso,
 que queda sin efecto a partir de este momento. Me han sido explicadas, y entiendo y asumo las
 repercusiones que sobre la evolución del proceso ello pudiera derivar.

En Zaragoza, a _____ de _____ de _____

Firma del paciente o representante legal

.....

Servicio de Cirugía General (proceso de mama)

Anexo 4. Definición de complicaciones y grados

<input type="checkbox"/> Dermatitis aguda	Grado 0 (sin cambios)	Grado 1 (eritema leve o sordo, depilación, escamación seca, disminución de la sudoración)	Grado 2 (eritema brillante, descamación húmeda parcheada, edema moderada)	Grado 3 (descamación húmeda confluyente, edema importante)	Grado 4 (ulceración, hemorragia, necrosis)
<input type="checkbox"/> Hematoma (colección de sangre, habitualmente coagulada, en algún órgano, espacio o tejido debido a rotura de un vaso sanguíneo)	Grado 1 (síntomas leves, no precisa intervención)	Grado 2 (indicación de evacuación o aspiración mínima)	Grado 3 (precisa transfusión, intervención quirúrgica o radiología intervencionista)	Grado 4 (precisa intervención urgente, compromiso vital)	Grado 5 (muerte)
<input type="checkbox"/> Seroma (colección serosa tisular)	Grado 1 (asintomático. Observación clínica, no intervención)	Grado 2 (sintomático. Drenaje indicado)	Grado 3 (sintomático. Drenaje radiológico o quirúrgico)		
<input type="checkbox"/> Infección (proceso infeccioso que afecte la mama)		Grado 2 (infección local con síntomas moderados. Tto. oral)	Grado 3 (infección grave. Tratamiento intravenoso. Adenitis axilar)	Grado 4 (intervención urgente indicada. Compromiso vital)	Grado 5 (muerte)
<input type="checkbox"/> Dolor	Grado 1 (ocasional y mínimo, hipersensación y prurito Tto ocasional sin narcóticos)	Grado 2 (intermitente y soportable Regular, sin narcóticos)	Grado 3 (persistente e intenso Regular, con narcóticos)	Grado 4 (refractario muy doloroso Intervención quirúrgica)	
<input type="checkbox"/> Edema	Grado 1 (asintomático)	Grado 2 (sintomático)	Grado 3 (disfunción secundaria. Intervención médica)	Grado 4 (intervención quirúrgica, mastectomía)	
<input type="checkbox"/> Fibrosis / Necrosis grasa	Grado 1 (incremento de la densidad poco palpable)	Grado 2 (incremento de la densidad sólido y definido)	Grado 3 (densidad muy marcada, retracción y firmeza)		
<input type="checkbox"/> Telangiectasia	Grado 1 (<1/cm ²)	Grado 2 (1-4/cm ²)	Grado 3 (>4/cm ²)		
<input type="checkbox"/> Linfedema brazo ^o (circunferencia)	Grado 1 (incremento 2-4cm)	Grado 2 (incremento 4-6cm Elevación del brazo, medias elásticas)	Grado 3 (incremento >6 cm Compresión envolvente, fisioterapia intensa)	Grado 4 (inutilidad del brazo, angiosarcoma Intervención quirúrgica, amputación)	
<input type="checkbox"/> Retracción / atrofia	Grado 1 (10-25%)	Grado 2 (25-40%)	Grado 3 (>40-75%)	Grado 4 (toda la mama. Intervención quirúrgica, mastectomía)	
<input type="checkbox"/> Úlcera	Grado 1 (epidérmica. <1cm ²)	Grado 2 (dérmica. >1 cm ² Intervención médica)	Grado 3 (subcutánea Intervención quirúrgica, desbridamiento)	Grado 4 (exposición del hueso o necrosis Intervención quirúrgica, mastectomía)	

9. **BIBLIOGRAFÍA**

- [1] Momenimovahed Z, Salehiniya H. Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. *Breast Cancer* (Dove Med Press 2019;11:151–64. doi:10.2147/BCTT.S176070).
- [2] World Health Organization. World Fact Sheet: Globocan 2018. 2018.
- [3] Domínguez Cunchillos F, Ballester Sapiña JB, Castro Parga G. *Cirugía De La Mama. Guías clínicas de la Asociación Española de Cirujanos*. 2ª. Madrid: 2017.
- [4] World Health Organization. Cancer fact sheets - Breast Cancer: Globocan 2018. Lyon (France): 2018.
- [5] Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). *Las cifras del cáncer en España*. Madrid: 2019.
- [6] Asociación Española Contra el Cáncer (AECC). Observatorio AECC - Informes 2018. <http://observatorio.aecc.es/es/#datos-informes> (accessed January 2, 2020).
- [7] World Health Organization. Spain Fact Sheet: Globocan 2018. 2018.
- [8] Instituto Nacional de Estadística. Esperanza de vida 2019. https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259926380048&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios/PYSLayout (accessed October 21, 2019).
- [9] Instituto Aragonés de Estadística (IAEST). *DATOS BÁSICOS DE ARAGÓN*. Zaragoza: 2019.
- [10] Abellán García A, Aceituno Nieto P, Pérez Díaz J, Ramiro Fariñas D, Ayala García A, Pujol Rodríguez R. *Un perfil de las personas mayores en España, 2019. Indicadores estadísticos básicos*. Informes E. Madrid: CSIC; 2019.
- [11] Instituto Nacional de Estadística. Padrón. Población por municipios /Estadística del Padrón continuo / Últimos datos 2019. https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736177012&menu=ultiDatos&idp=1254734710990 (accessed October 21, 2019).
- [12] Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer* 2005;93:1046–52. doi:10.1038/sj.bjc.6602787.
- [13] Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 2002;41:154–61.
- [14] Hortobagyi GN, Connolly JL, D’Orsi CJ, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, et al. *Breast. AJCC Cancer Staging Man*. 8th ed., Chicago: Springer International Publishing; 2017, p. 589–636. doi:10.1007/978-3-319-40618-3_48.
- [15] American Joint Committee on Cancer. *AJCC - 8th Edition Webinars* 2016. <https://cancerstaging.org/CSE/Physician/Pages/8th-Edition-Webinars.aspx> (accessed June 19, 2017).
- [16] Sabadell Mercadal MD, Izquierdo Sanz M, Prats de Puig M, Modolell Roig A. *Factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama*. 2017.

- [17] Parise CA, Bauer KR, Brown MM, Caggiano V. Breast cancer subtypes as defined by the estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) among women with invasive breast cancer in California, 1999-2004. *Breast J* 2009;15:593–602. doi:10.1111/j.1524-4741.2009.00822.x.
- [18] Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747–52. doi:10.1038/35021093.
- [19] McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ* 2000;321:624–8. doi:10.1136/bmj.321.7261.624.
- [20] Casamayor MC, Ibáñez R. Radioterapia intraoperatoria en cancer de mama. Zaragoza: 2016.
- [21] Tresserra F, Ara C, Montealegre P, Martinez MA, Fábregas R, Pascual MA. Indicadores de calidad en el diagnóstico y tratamiento del cáncer para unidades de mama: encuesta nacional. *Rev Senol y Patol Mamar* 2017;30:45–51. doi:10.1016/j.senol.2017.04.001.
- [22] Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1233–41. doi:10.1056/NEJMoa022152.
- [23] Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1227–32. doi:10.1056/NEJMoa020989.
- [24] Fisher B, Montague E, Redmond C, Barton B, Borland D, Fisher ER, et al. Comparison of radical mastectomy with alternative treatments for primary breast cancer. A first report of results from a prospective randomized clinical trial. *Cancer* 1977;39:2827–39. doi:10.1002/1097-0142(197706)39:6<2827::aid-cncr2820390671>3.0.co;2-i.
- [25] Fisher B, Bauer M, Margolese R, Poisson R, Pilch Y, Redmond C, et al. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1985;312:665–73. doi:10.1056/NEJM198503143121101.
- [26] Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, Banfi A, Clemente C, de Lena M, et al. Comparing Radical Mastectomy with Quadrantectomy, Axillary Dissection, and Radiotherapy in Patients with Small Cancers of the Breast. *N Engl J Med* 1981;305:6–11. doi:10.1056/NEJM198107023050102.
- [27] Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet (London, England)* 2005;366:2087–106. doi:10.1016/S0140-6736(05)67887-7.

- [28] Almahariq MF, Quinn TJ, Siddiqui Z, Jawad MS, Chen PY, Gustafson GS, et al. Breast conserving therapy is associated with improved overall survival compared to mastectomy in early-stage, lymph node-negative breast cancer. *Radiother Oncol* 2019. doi:10.1016/j.radonc.2019.09.018.
- [29] Corradini S, Reitz D, Pazos M, Schönecker S, Braun M, Harbeck N, et al. Mastectomy or Breast-Conserving Therapy for Early Breast Cancer in Real-Life Clinical Practice: Outcome Comparison of 7565 Cases. *Cancers (Basel)* 2019;11:160. doi:10.3390/cancers11020160.
- [30] van Maaren MC, de Munck L, de Bock GH, Jobsen JJ, van Dalen T, Linn SC, et al. 10 year survival after breast-conserving surgery plus radiotherapy compared with mastectomy in early breast cancer in the Netherlands: a population-based study. *Lancet Oncol* 2016;17:1158–70. doi:10.1016/S1470-2045(16)30067-5.
- [31] Tan MP, Silva E. Addressing the paradox of increasing mastectomy rates in an era of de-escalation of therapy: Communication strategies. *Breast* 2018;38:136–43. doi:10.1016/j.breast.2017.12.010.
- [32] Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220:391–8; discussion 398-401. doi:10.1097/00000658-199409000-00015.
- [33] García Novoa A, Acea Nebril B. Treatment of the axilla in breast cancer surgery: Systematic review of its impact on survival. *Cir Esp* 2017;95:503–12. doi:10.1016/j.ciresp.2017.08.004.
- [34] Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrída S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:546–53. doi:10.1056/NEJMoa012782.
- [35] Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Ashikaga T, et al. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol* 2007;8:881–8. doi:10.1016/S1470-2045(07)70278-4.
- [36] Zavagno G, De Salvo GL, Scalco G, Bozza F, Barutta L, Del Bianco P, et al. A Randomized clinical trial on sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in breast cancer: results of the Sentinella/GIVOM trial. *Ann Surg* 2008;247:207–13. doi:10.1097/SLA.0b013e31812e6a73.
- [37] Galimberti V, Cole BF, Zurrída S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14:297–305. doi:10.1016/S1470-2045(13)70035-4.
- [38] Solá M, Alberro JA, Fraile M, Santesteban P, Ramos M, Fabregas R, et al. Complete axillary lymph node dissection versus clinical follow-up in breast cancer patients with sentinel node micrometastasis: final results from the multicenter clinical trial AATRM 048/13/2000. *Ann Surg Oncol* 2013;20:120–7. doi:10.1245/s10434-012-2569-y.

- [39] Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, Leitch AM, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg* 2010;252:426–32; discussion 432-3. doi:10.1097/SLA.0b013e3181f08f32.
- [40] Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJH, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1303–10. doi:10.1016/S1470-2045(14)70460-7.
- [41] Sávolt Á, Péley G, Polgár C, Udvarhelyi N, Rubovszky G, Kovács E, et al. Eight-year follow up result of the OTOASOR trial: The Optimal Treatment Of the Axilla - Surgery Or Radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: A randomized, single centre, phase III, non-inferiority trial. *Eur J Surg Oncol* 2017;43:672–9. doi:10.1016/j.ejso.2016.12.011.
- [42] Ragaz J, Jackson SM, Le N, Plenderleith IH, Spinelli JJ, Basco VE, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1997;337:956–62. doi:10.1056/NEJM199710023371402.
- [43] Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 1997;337:949–55. doi:10.1056/NEJM199710023371401.
- [44] Algara M. OPTimizing Irradiation Through Molecular Assessment of Lymph Node (OPTIMAL) n.d. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02335957> (accessed February 20, 2020).
- [45] Cantero Muñoz P, Atienza Merino G. Radioterapia intraoperatoria en el tratamiento del cáncer de mama. *Red Española Agencias Evaluación Tecnol y Prestac Del SNS Agencia Evaluación Tecnol Sanit Galicia Inf Evaluación Tecnol Sanit* 2013;150. doi:680-13-115-1.
- [46] PDQ Adult Treatment Editorial Board. Breast Cancer Treatment (PDQ®): Patient Version. 2017.
- [47] Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van Den Bogaert W, Fourquet A, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-Year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 2007;25:3259–65. doi:10.1200/JCO.2007.11.4991.
- [48] Veronesi U, Luini A, Del Vecchio M, Greco M, Galimberti V, Merson M, et al. Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast. *N Engl J Med* 1993;328:1587–91. doi:10.1056/NEJM199306033282202.
- [49] Fisher ER, Anderson S, Redmond C, Fisher B. Ipsilateral breast tumor recurrence and survival following lumpectomy and irradiation: pathological findings from

- NSABP protocol B-06. *Semin Surg Oncol* 1992;8:161–6.
- [50] Holland R, Veling SH, Mravunac M, Hendriks JH. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer* 1985;56:979–90. doi:10.1002/1097-0142(19850901)56:5<979::AID-CNCR2820560502>3.0.CO;2-N.
- [51] Polgár C, Van Limbergen E, Pötter R, Kovács G, Polo A, Lyczek J, et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curiothérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group. *Radiother Oncol* 2010;94:264–73. doi:10.1016/j.radonc.2010.01.014.
- [52] Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, Haffty BG, Hahn CA, Hardenbergh PH, et al. Accelerated Partial Breast Irradiation Consensus Statement From the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:987–1001. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.02.031.
- [53] Correa C, Harris EE, Leonardi MC, Smith BD, Taghian AG, Thompson AM, et al. Accelerated Partial Breast Irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement. *Pract Radiat Oncol* 2017;7:73–9. doi:10.1016/j.prro.2016.09.007.
- [54] National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). NCCN Guidelines Version 1.2020 Breast Cancer. 2020.
- [55] Tom MC, Joshi N, Vicini F, Chang AJ, Hong TS, Showalter TN, et al. The American Brachytherapy Society consensus statement on intraoperative radiation therapy. *Brachytherapy* 2019;18:242–57. doi:10.1016/j.brachy.2019.01.015.
- [56] Polgár C, Fodor J, Major T, Sulyok Z, Kásler M. Breast-conserving therapy with partial or whole breast irradiation: ten-year results of the Budapest randomized trial. *Radiother Oncol* 2013;108:197–202. doi:10.1016/j.radonc.2013.05.008.
- [57] Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, Kauer-Dorner D, Knauerhase H, Major T, et al. 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a ran. *Lancet (London, England)* 2016;387:229–38. doi:10.1016/S0140-6736(15)00471-7.
- [58] Vicini FA, Cecchini RS, White JR, Arthur DW, Julian TB, Rabinovitch RA, et al. Long-term primary results of accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer: a randomised, phase 3, equivalence trial. *Lancet (London, England)* 2019;394:2155–64. doi:10.1016/S0140-6736(19)32514-0.
- [59] Whelan T, Julian J, Levine M, Berrang T, Kim D-H, Gu C, et al. RAPID: A randomized trial of accelerated partial breast irradiation using 3-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) [abstract]. In: ©2019 American Association for Cancer Research, editor. *Proc. 2018 San Antonio Breast Cancer Symp.*, vol. 79(4 Suppl), San Antonio, TX. Philadelphia (PA): 2018, p. Abstract nr GS4-03.

- doi:10.1158/1538-7445.
- [60] Rodríguez N, Sanz X, Dengra J, Foro P, Membrive I, Reig A, et al. Five-year outcomes, cosmesis, and toxicity with 3-dimensional conformal external beam radiation therapy to deliver accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87:1051–7. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.08.046.
- [61] Coles CE, Griffin CL, Kirby AM, Titley J, Agrawal RK, Alhasso A, et al. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet (London, England)* 2017;390:1048–60. doi:10.1016/S0140-6736(17)31145-5.
- [62] Livi L, Meattini I, Marrazzo L, Simontacchi G, Pallotta S, Saieva C, et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial. *Eur J Cancer* 2015;51:451–63. doi:10.1016/j.ejca.2014.12.013.
- [63] Esposito E, Anninga B, Harris S, Capasso I, D’Aiuto M, Rinaldo M, et al. Intraoperative radiotherapy in early breast cancer. *Br J Surg* 2015;102:599–610. doi:10.1002/bjs.9781.
- [64] Huang J, Barbera L, Brouwers M, Browman G, Mackillop WJ. Does Delay in Starting Treatment Affect the Outcomes of Radiotherapy? A Systematic Review. *J Clin Oncol* 2003;21:555–63. doi:10.1200/JCO.2003.04.171.
- [65] Ohri N, Rapkin BD, Guha C, Kalnicki S, Garg M. Radiation Therapy Noncompliance and Clinical Outcomes in an Urban Academic Cancer Center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:563–70. doi:10.1016/j.ijrobp.2016.01.043.
- [66] Pezner RD, Tan MC, Clancy SL, Chen Y-J, Joseph T, Vora NL. Radiation therapy for breast cancer patients who undergo oncoplastic surgery: localization of the tumor bed for the local boost. *Am J Clin Oncol* 2013;36:535–9. doi:10.1097/COC.0b013e318256efba.
- [67] Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, Cirrincione C, McCormick B, Shank B, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:971–7. doi:10.1056/NEJMoa040587.
- [68] Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJL, Cameron DA, Dixon JM, PRIME II investigators. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16:266–73. doi:10.1016/S1470-2045(14)71221-5.
- [69] Kaidar-Person O, Kuten A, Walker GA, Morgan DAL. Should radiotherapy be omitted in women age 70 years or older with early breast cancer? *J Clin Oncol* 2013;31:4569. doi:10.1200/JCO.2013.51.5312.
- [70] Ballard-Barbash R, Potosky AL, Harlan LC, Nayfield SG, Kessler LG. Factors associated with surgical and radiation therapy for early stage breast cancer in older women. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:716–26. doi:10.1093/jnci/88.11.716.

- [71] Athas WF, Adams-Cameron M, Hunt WC, Amir-Fazli A, Key CR. Travel distance to radiation therapy and receipt of radiotherapy following breast-conserving surgery. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:269–71. doi:10.1093/jnci/92.3.269.
- [72] Gollop SJ, Kyle SM, Fancourt MW, Gilkison WTC, Mosquera DA. Why Taranaki women choose to have a mastectomy when suitable for breast conservation treatment. *ANZ J Surg* 2009;79:604–9. doi:10.1111/j.1445-2197.2009.05014.x.
- [73] Schroen AT, Brenin DR, Kelly MD, Knaus WA, Slingluff CL. Impact of patient distance to radiation therapy on mastectomy use in early-stage breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2005;23:7074–80. doi:10.1200/JCO.2005.06.032.
- [74] Lorenzen AW, Kiriazov B, De Andrade JP, Lizarraga IM, Scott-Conner CE, Sugg SL, et al. Intraoperative Radiotherapy for Breast Cancer Treatment in a Rural Community. *Ann Surg Oncol* 2018;25:3004–10. doi:10.1245/s10434-018-6574-7.
- [75] Ishitobi M, Okumura Y, Nishimura R, Nakatsukasa K, Tanabe M, Yoshida A, et al. Repeat lumpectomy for ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) after breast-conserving surgery: the impact of radiotherapy on second IBTR. *Breast Cancer* 2014;21:754–60. doi:10.1007/s12282-013-0454-6.
- [76] Boehm KM, Chen J, Trichter S, Abdallah H, Zhuo R, Nowak EJ, et al. Characterization of Recurrences Following Second Breast-Conserving Surgery with Intraoperative Radiotherapy. *Ann Surg Oncol* 2019. doi:10.1245/s10434-019-07908-5.
- [77] Thangarajah F, Heilmann J, Malter W, Kunze S, Marnitz S, Mallmann P, et al. Breast conserving surgery in combination with intraoperative radiotherapy after previous external beam therapy: an option to avoid mastectomy. *Breast Cancer Res Treat* 2018;168:739–44. doi:10.1007/s10549-017-4657-y.
- [78] Veronesi U, Orecchia R, Luini A, Galimberti V, Zurrada S, Intra M, et al. Intraoperative radiotherapy during breast conserving surgery: a study on 1,822 cases treated with electrons. *Breast Cancer Res Treat* 2010;124:141–51. doi:10.1007/s10549-010-1115-5.
- [79] Leonardi MC, Maisonneuve P, Mastropasqua MG, Morra A, Lazzari R, Rotmensz N, et al. How do the ASTRO consensus statement guidelines for the application of accelerated partial breast irradiation fit intraoperative radiotherapy? A retrospective analysis of patients treated at the European Institute of Oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:806–13. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.08.014.
- [80] Leonardi MC, Maisonneuve P, Mastropasqua MG, Morra A, Lazzari R, Dell'Acqua V, et al. Accelerated partial breast irradiation with intraoperative electrons: Using GEC-ESTRO recommendations as guidance for patient selection. *Radiother Oncol* 2013;106:21–7. doi:10.1016/j.radonc.2012.10.018.
- [81] Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, Viale G, Rotmensz N, Sangalli C, et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer

- (ELIOT): A randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1269–77. doi:10.1016/S1470-2045(13)70497-2.
- [82] Petit JY, Veronesi U, Orecchia R, Rey P, Martella S, Didier F, et al. Nipple sparing mastectomy with nipple areola intraoperative radiotherapy: one thousand and one cases of a five years experience at the European institute of oncology of Milan (EIO). *Breast Cancer Res Treat* 2009;117:333–8. doi:10.1007/s10549-008-0304-y.
- [83] Cedolini C, Bertozzi S, Seriau L, Londero AP, Concina S, Moretti E, et al. Feasibility of conservative breast surgery and intraoperative radiation therapy for early breast cancer: a single-center, open, non-randomized, prospective pilot study. *Oncol Rep* 2014;31:1539–46. doi:10.3892/or.2014.3018.
- [84] Gondim GRM, Makdissi FBA, Fogaroli RC, Collins JBD, Iyeyasu H, de Castro DG, et al. Intraoperative breast radiotherapy: survival, local control and risk factors for recurrence. *Reports Pract Oncol Radiother J Gt Cancer Cent Pozn Polish Soc Radiat Oncol* 2019;24:551–5. doi:10.1016/j.rpor.2019.09.004.
- [85] Frasson AL, Filho AB, Lichtenfels M, de Souza ABA, Vollbrecht B, Zerwes F. Effect of intraoperative radiotherapy for early breast cancer on 10-year recurrence rates and overall survival. *Breast J* 2019:tbj.13502. doi:10.1111/tbj.13502.
- [86] Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, Tobias JS, Joseph DJ, Keshtgar M, et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet* 2014;383:603–13. doi:10.1016/S0140-6736(13)61950-9.
- [87] Crown A, Grumley JW. Association of Intraoperative Radiotherapy in the Treatment of Early-Stage Breast Cancer With Minor Surgical Site Complications in Oncoplastic Breast-Conserving Surgery. *JAMA Surg* 2017;152:1180–2. doi:10.1001/jamasurg.2017.3129.
- [88] Lei J, Wang Y, Bi Z, Xue S, Ou B, Liu K. Intraoperative radiotherapy (IORT) versus whole-breast external beam radiotherapy (EBRT) in early stage breast cancer: results from SEER database. *Jpn J Radiol* 2020;38:85–92. doi:10.1007/s11604-019-00891-7.
- [89] Carvalho BPSA, Frasson AL, Santos MM, de Barros N. Mammography findings following electron intraoperative radiotherapy or external radiotherapy for breast cancer treatment. *Eur J Radiol* 2011;79:e7–10. doi:10.1016/j.ejrad.2009.11.009.
- [90] Rampinelli C, Bellomi M, Ivaldi GB, Intra M, Raimondi S, Meroni S, et al. Assessment of pulmonary fibrosis after radiotherapy (RT) in breast conserving surgery: comparison between conventional external beam RT (EBRT) and intraoperative RT with electrons (ELIOT). *Technol Cancer Res Treat* 2011;10:323–9. doi:10.7785/tcrt.2012.500209.
- [91] Intra M, Mattar D, Sangalli C, Rotmensz N, Viale G, Galimberti V, et al. Local therapy for breast cancer in malignant lymphoma survivors. *Breast* 2011;20 Suppl 3:S99-103. doi:10.1016/S0960-9776(11)70304-6.

- [92] Maluta S, Dall'Oglio S, Marciai N, Gabbani M, Franchini Z, Pietrarota P, et al. Accelerated partial breast irradiation using only intraoperative electron radiation therapy in early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:e145-52. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.03.013.
- [93] Zhou S-F, Shi W-F, Meng D, Sun C-L, Jin J-R, Zhao Y-T. Interoperative radiotherapy of seventy-two cases of early breast cancer patients during breast-conserving surgery. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13:1131-5. doi:10.7314/APJCP.2012.13.4.1131.
- [94] Vanderwalde NA, Jones EL, Kimple RJ, Moore DT, Klauber-Demore N, Sartor CI, et al. Phase 2 study of pre-excision single-dose intraoperative radiation therapy for early-stage breast cancers: Six-year update with application of the ASTRO accelerated partial breast irradiation consensus statement criteria. *Cancer* 2013;119:1736-43. doi:10.1002/cncr.27915.
- [95] Lemanski C, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Ailleres N, Pstant A, Rouanet P, et al. Electrons for intraoperative radiotherapy in selected breast-cancer patients: late results of the Montpellier phase II trial. *Radiat Oncol* 2013;8:191. doi:10.1186/1748-717X-8-191.
- [96] Philippson C, Simon S, Vandekerkhove C, Hertens D, Veys I, Noterman D, et al. Early invasive cancer and partial intraoperative electron radiation therapy of the breast: experience of the Jules Bordet Institute. *Int J Breast Cancer* 2014;2014:627352. doi:10.1155/2014/627352.
- [97] Hanna SA, de Barros ACS, de Andrade FEM, Bevilacqua JLB, Piatto JRM, Pelosi EL, et al. Intraoperative radiation therapy in early breast cancer using a linear accelerator outside of the operative suite: an "image-guided" approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89:1015-23. doi:10.1016/j.ijrobp.2014.04.038.
- [98] Wang X, Liu J, Wang W, Feng Q, Wang X. Clinical analysis of intraoperative radiotherapy during breast-conserving surgery of early breast cancer in the Chinese Han population. *Oncotarget* 2015;6:43120-6. doi:10.18632/oncotarget.5716.
- [99] Kawamura M, Itoh Y, Sawaki M, Kikumori T, Tsunoda N, Kamomae T, et al. A phase I/II trial of intraoperative breast radiotherapy in an Asian population: 5-year results of local control and cosmetic outcome. *Radiat Oncol* 2015;10:150. doi:10.1186/s13014-015-0469-6.
- [100] Takanen S, Gambirasio A, Gritti G, Källi M, Andreoli S, Fortunato M, et al. Breast cancer electron intraoperative radiotherapy: assessment of preoperative selection factors from a retrospective analysis of 758 patients and review of literature. *Breast Cancer Res Treat* 2017;165:261-71. doi:10.1007/s10549-017-4321-6.
- [101] Jacobs DHM, Speijer G, Petoukhova AL, Roeloffzen EMA, Straver M, Marinelli A, et al. Acute toxicity of intraoperative radiotherapy and external beam-accelerated partial breast irradiation in elderly breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2018;169:549-59. doi:10.1007/s10549-018-4712-3.
- [102] Sorrentino L, Fissi S, Meaglia I, Bossi D, Caserini O, Mazzucchelli S, et al. One-

- step intraoperative radiotherapy optimizes conservative treatment of breast cancer with advantages in quality of life and work resumption. *Breast* 2018;39:123–30. doi:10.1016/j.breast.2018.04.004.
- [103] Avci GG, Güney Y, Küçükpilakci B, Çalikoğlu T, Gülçelik MA, Özaslan C. Intraoperative radiotherapy with electrons as partial breast irradiation in limited stage breast cancer: Early term clinical and cosmetic outcomes. *J Cancer Res Ther* 2019;15:994–8. doi:10.4103/jcrt.JCRT_191_17.
- [104] Sawaki M, Miyamoto T, Fujisawa T, Itoh Y, Ebara T, Tachibana H, et al. Multicenter Phase II Study of Intraoperative Radiotherapy of Early Breast Cancer: Ipsilateral Tumor Recurrence. *Ann Surg Oncol* 2019;26:2428–34. doi:10.1245/s10434-019-07350-7.
- [105] Lemanski C, Bourgier C, Draghici R, Thezenas S, Morel A, Rouanet P, et al. Intraoperative partial irradiation for highly selected patients with breast cancer: Results of the INTRA OBS prospective study. *Cancer Radiother* 2020. doi:10.1016/j.canrad.2020.01.007.
- [106] Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS, Bulsara M, Wenz F, Saunders C, et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): An international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet* 2010;376:91–102. doi:10.1016/S0140-6736(10)60837-9.
- [107] Sarin R. Ultra-targeted APBI using TARGIT--a cautionary note. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7:675–6. doi:10.1038/nrclinonc.2010.187.
- [108] Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, Tobias JS, Joseph DJ, Saunders C, et al. An international randomised controlled trial to compare TARGeted Intraoperative radioTherapy (TARGIT) with conventional postoperative radiotherapy after breast-conserving surgery for women with early-stage breast cancer (the TARGIT-A trial). *Health Technol Assess (Rockv)* 2016;20:vii–188. doi:10.3310/hta20730.
- [109] Silverstein MJ, Fastner G, Maluta S, Reitsamer R, Goer DA, Vicini F, et al. Intraoperative Radiation Therapy: A Critical Analysis of the ELIOT and TARGIT Trials. Part 2—TARGIT. *Ann Surg Oncol* 2014;21:3793–9. doi:10.1245/s10434-014-3999-5.
- [110] Vaidya JS, Bulsara M, Saunders C, Flyger H, Tobias JS, Corica T, et al. Effect of Delayed Targeted Intraoperative Radiotherapy vs Whole-Breast Radiotherapy on Local Recurrence and Survival: Long-term Results From the TARGIT-A Randomized Clinical Trial in Early Breast Cancer. *JAMA Oncol* 2020:e200249. doi:10.1001/jamaoncol.2020.0249.
- [111] Abo-Madyan Y, Welzel G, Sperk E, Neumaier C, Keller A, Clausen S, et al. Single-center long-term results from the randomized phase-3 TARGIT-A trial comparing intraoperative and whole-breast radiation therapy for early breast cancer. *Strahlenther Onkol* 2019;195:640–7. doi:10.1007/s00066-019-01438-5.
- [112] Valente SA, Tendulkar RD, Cherian S, O’rourke C, Greif JM, Bailey L, et al. TARGIT-R (Retrospective): North American Experience with Intraoperative Radiation Using Low-Kilovoltage X-Rays for Breast Cancer. *Oncol*

- 2016;23:2809–15. doi:10.1245/s10434-016-5240-1.
- [113] Sacchini V, Beal K, Goldberg J, Montgomery L, Port E, McCormick B. Study of quadrant high-dose intraoperative radiation therapy for early-stage breast cancer. *Br J Surg* 2008;95:1105–10. doi:10.1002/bjs.6208.
- [114] Andersen KG, Gärtner R, Kroman N, Flyger H, Kehlet H. Persistent pain after targeted intraoperative radiotherapy (TARGIT) or external breast radiotherapy for breast cancer: a randomized trial. *Breast* 2012;21:46–9. doi:10.1016/j.breast.2011.07.011.
- [115] Rivera R, Smith-Bronstein V, Villegas-Mendez S, Rayhanabad J, Sheth P, Rashtian A, et al. Mammographic findings after intraoperative radiotherapy of the breast. *Radiol Res Pract* 2012;2012:758371. doi:10.1155/2012/758371.
- [116] Sperk E, Welzel G, Keller A, Kraus-Tiefenbacher U, Gerhardt A, Sütterlin M, et al. Late radiation toxicity after intraoperative radiotherapy (IORT) for breast cancer: Results from the randomized phase III trial TARGIT A. *Breast Cancer Res Treat* 2012;135:253–60. doi:10.1007/s10549-012-2168-4.
- [117] Engel D, Schnitzer A, Brade J, Blank E, Wenz F, Suetterlin M, et al. Are mammographic changes in the tumor bed more pronounced after intraoperative radiotherapy for breast cancer? Subgroup analysis from a randomized trial (TARGIT-A). *Breast J* 2013;19:92–5. doi:10.1111/tbj.12049.
- [118] Welzel G, Boch A, Sperk E, Hofmann F, Kraus-Tiefenbacher U, Gerhardt A, et al. Radiation-related quality of life parameters after targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy in patients with breast cancer: results from the randomized phase III trial TARGIT-A. *Radiat Oncol* 2013;8:9. doi:10.1186/1748-717X-8-9.
- [119] Abbott AM, Dossett LA, Loftus L, Sun W, Fulp W, Sokol GH, et al. Intraoperative radiotherapy for early breast cancer and age: clinical characteristics and outcomes. *Am J Surg* 2015;210:624–8. doi:10.1016/j.amjsurg.2015.05.012.
- [120] Rivera R, Banks A, Casillas-Lopez A, Rashtian A, Lewinsky B, Sheth P, et al. Targeted Intraoperative Radiotherapy for the Management of Ductal Carcinoma In Situ of the Breast. *Breast J* 2016;22:63–74. doi:10.1111/tbj.12516.
- [121] Zur M, Shai A, Levirov M, Bitterman A, Shiloni E, Ben Yosef R, et al. Short-term complications of intra-operative radiotherapy for early breast cancer. *J Surg Oncol* 2016;113:370–3. doi:10.1002/jso.24157.
- [122] Fernández-Carrión MJ, Miralles-Curto M, Pinar-Sedeño B, Rosas-Bermúdez C, Rodríguez-Ibarria N, Sosa Quesada Y, et al. Radioterapia intraoperatoria de la mama con Intrabeam®: experiencia inicial en nuestro centro. *Rev Senol y Patol Mamar* 2016;29:163–9. doi:10.1016/j.senol.2016.06.006.
- [123] Rakhra S, Bethke K, Strauss J, Hayes JP, Hansen N, Khan SA, et al. Risk Factors Leading to Complications in Early-Stage Breast Cancer Following Breast-Conserving Surgery and Intraoperative Radiotherapy. *Oncol* 2017;24:1258–61. doi:10.1245/s10434-016-5679-0.

- [124] Key S, Miglierini P, Dupré P-F, Guilbert S, Lucia A-S, Abgral R, et al. Cosmetic Outcome and Chronic Breast Toxicity After Intraoperative Radiation Therapy (IORT) as a Single Modality or as a Boost Using the Intrabeam(®) Device: A Prospective Study. *Ann Surg Oncol* 2017. doi:10.1245/s10434-017-5920-5.
- [125] Sosin M, Gupta S, Sen, Wang JS, Costellic CD, Gulla A, Bartholomew AJ, et al. A Prospective Analysis of Quality of Life and Toxicity Outcomes in Treating Early Breast Cancer With Breast Conservation Therapy and Intraoperative Radiation Therapy. *Front Oncol* 2018;8:545. doi:10.3389/fonc.2018.00545.
- [126] Barrou J, Tallet A, Cohen M, Bannier M, Buttarelli M, Gonzague L, et al. Contribution of intraoperative radiotherapy (IORT) for therapeutic de-escalation in early breast cancer: Report of a single institution's experience. *Breast J* 2018;24:715–23. doi:10.1111/tbj.12993.
- [127] Mi Y, Lv P, Wang F, Li L, Zhu M, Cao Q, et al. Efficacy, late complications, and cosmetic outcomes of targeted intraoperative radiotherapy in breast-conserving surgery for early-stage breast cancer: a single-centre study in China. *Jpn J Clin Oncol* 2019:1–7. doi:10.1093/jjco/hyz128.
- [128] Obi E, Tom MC, Manyam B V., Grobmyer SR, Al-Hilli Z, Valente S, et al. Outcomes with intraoperative radiation therapy for early-stage breast cancer. *Breast J* 2019. doi:10.1111/tbj.13574.
- [129] Chin C, Hirji S, Onishi M, Ha R, Taback B, Horowitz DP, et al. A Single-Institution Experience in the Preoperative Selection of DCIS Patients for IORT using the ASTRO Consensus Guidelines. *Adv Radiat Oncol* 2019;4:253–60. doi:10.1016/j.adro.2018.11.004.
- [130] Melnik I, Yerushalmi R, Sobol Y, Magen A, Givon-Madhala O, Birinbaum Y, et al. Intraoperative radiation therapy for breast cancer—Immediate and 30-month oncological outcomes. *Breast J* 2019:tbj.13708. doi:10.1111/tbj.13708.
- [131] Dickler A, Dowlatshahi K. Xofigo Axxent electronic brachytherapy. *Expert Rev Med Devices* 2009;6:27–31. doi:10.1586/17434440.6.1.27.
- [132] Dickler A, Ivanov O, Francescatti D. Intraoperative radiation therapy in the treatment of early-stage breast cancer utilizing xofigo axxent electronic brachytherapy. *World J Surg Oncol* 2009;7:24. doi:10.1186/1477-7819-7-24.
- [133] Dickler A. Xofigo Axxent® electronic brachytherapy—a new device for delivering brachytherapy to the breast. *Nat Clin Pract Oncol* 2009;6:138–42. doi:10.1038/nponc1319.
- [134] Rivard MJ, Davis SD, DeWerd LA, Rusch TW, Axelrod S. Calculated and measured brachytherapy dosimetry parameters in water for the Xofigo Axxent X-Ray Source: an electronic brachytherapy source. *Med Phys* 2006;33:4020–32. doi:10.1118/1.2357021.
- [135] Shaikh MY, Tanny S. Dosimetric comparison of the INTRABEAM and Axxent for intraoperative breast radiotherapy. *Brachytherapy* 2020;19:234–40. doi:10.1016/j.brachy.2019.11.005.
- [136] Mehta VK, Algan O, Griem KL, Dickler A, Haile K, Wazer DE, et al.

- Experience with an electronic brachytherapy technique for intracavitary accelerated partial breast irradiation. *Am J Clin Oncol* 2010;33:327–35. doi:10.1097/COC.0b013e3181d79d9e.
- [137] Dooley WC, Algan O, Dowlatshahi K, Francescatti D, Tito E, Beatty JD, et al. Surgical perspectives from a prospective, nonrandomized, multicenter study of breast conserving surgery and adjuvant electronic brachytherapy for the treatment of breast cancer. *World J Surg Oncol* 2011;9:30. doi:10.1186/1477-7819-9-30.
- [138] Epstein MS, Silverstein MJ, Lin K, Kim B, De Leon C, Khan S, et al. Acute and Chronic Complications in Patients with Ductal Carcinoma in Situ Treated with Intraoperative Radiation Therapy. *Breast J* 2016;22:630–6. doi:10.1111/tbj.12650.
- [139] Epstein M, Silverstein M, Lin K, Kim B, Khan S, De Leon C, et al. Acute and Chronic Complications in Breast Cancer Patients Treated with Intraoperative Radiation Therapy. *Ann Surg Oncol* 2016;23:3304–9. doi:10.1245/s10434-016-5316-y.
- [140] Silverstein MJ, Epstein M, Kim B, Lin K, Khan S, Snyder L, et al. Intraoperative Radiation Therapy (IORT): A Series of 1000 Tumors. *Ann Surg Oncol* 2018;25:2987–93. doi:10.1245/s10434-018-6614-3.
- [141] Ivanov O, Dickler A, Lum BYF, Pellicane J V., Francescatti DS. Twelve-Month Follow-Up Results of a Trial Utilizing Axxent Electronic Brachytherapy to Deliver Intraoperative Radiation Therapy for Early-Stage Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 2011;18:453–8. doi:10.1245/s10434-010-1283-x.
- [142] Lai H-W, Liu L-C, Ouyang F, Yao C-C, Jan H-C, Chang Y-H, et al. Multi-center study on patient selection for and the oncologic safety of intraoperative radiotherapy (IORT) with the Xofigo Axxent(R) eBx(R) System for the management of early stage breast cancer in Taiwan. *PLoS One* 2017;12:e0185876. doi:10.1371/journal.pone.0185876.
- [143] Silverstein MJ, Epstein MS, Lin K, Chen P, Khan S, Snyder L, et al. Intraoperative Radiation Using Low-Kilovoltage X-Rays for Early Breast Cancer: A Single Site Trial. *Ann Surg Oncol* 2017;24:3082–7. doi:10.1245/s10434-017-5934-z.
- [144] Chowdhry VK, Bushey JA, Kwait RM, Goldberg S, Ritchie J, Ji Y-L, et al. Intraoperative radiation therapy as part of planned monotherapy for early-stage breast cancer. *J Radiat Oncol* 2018;7:167–73. doi:10.1007/s13566-017-0338-z.
- [145] The Radiation Therapy Oncology Group. RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Schema n.d. <https://www.rtog.org/ResearchAssociates/AdverseEventReporting/RTOGEORTCLateRadiationMorbidityScoringSchema.aspx> (accessed June 11, 2017).
- [146] National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE) 2009.
- [147] LENT SOMA scales for all anatomic sites. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*

- 1995;31:1049–91.
- [148] Key S, Miglierini P, Dupré P-F, Guilbert S, Lucia A-S, Abgral R, et al. Cosmetic Outcome and Chronic Breast Toxicity After Intraoperative Radiation Therapy (IORT) as a Single Modality or as a Boost Using the Intrabeam e^- Device: A Prospective Study. *Ann Surg Oncol* 2017;24:2547–55. doi:10.1245/s10434-017-5920-5.
- [149] Ivaldi GB, Leonardi MC, Orecchia R, Zerini D, Morra A, Galimberti V, et al. Preliminary results of electron intraoperative therapy boost and hypofractionated external beam radiotherapy after breast-conserving surgery in premenopausal women. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:485–93. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.12.038.
- [150] Goble RN, Drukteinis JS, Lee MC, Khakpour N, Kiluk J V., Laronga C. Early experience with ultrasound features after intrabeam intraoperative radiation for early stage breast cancer. *J Surg Oncol* 2014;109:751–5. doi:10.1002/jso.23581.
- [151] Fastner G, Sedlmayer F, Merz F, Deutschmann H, Reitsamer R, Menzel C, et al. IORT with electrons as boost strategy during breast conserving therapy in limited stage breast cancer: long term results of an ISIIORT pooled analysis. *Radiother Oncol* 2013;108:279–86. doi:10.1016/j.radonc.2013.05.031.
- [152] Vaidya JS, Baum M, Tobias JS, Wenz F, Massarut S, Keshtgar M, et al. Long-term results of TARGeted Intraoperative radioTherapy (Targit) boost during breast-conserving surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:1091–7. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.07.1996.
- [153] Kaiser J, Kronberger C, Moder A, Kopp P, Wallner M, Reitsamer R, et al. Intraoperative Tumor Bed Boost With Electrons in Breast Cancer of Clinical Stages I Through III: Updated 10-Year Results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;102:92–101. doi:10.1016/j.ijrobp.2018.05.028.
- [154] Pez M, Keller A, Welzel G, Abo-Madyan Y, Ehmann M, Tuschy B, et al. Long-term outcome after intraoperative radiotherapy as a boost in breast cancer. *Strahlenther Onkol* 2019. doi:10.1007/s00066-019-01525-7.
- [155] Kaiser J, Reitsamer R, Kopp P, Gaisberger C, Kopp M, Fischer T, et al. Intraoperative Electron Radiotherapy (IOERT) in the Treatment of Primary Breast Cancer. *Breast Care* 2018;13:162–7. doi:10.1159/000489637.
- [156] Kolberg H-C, Loevey G, Akpolat-Basci L, Stephanou M, Fasching PA, Untch M, et al. Targeted Intraoperative Radiotherapy Tumour Bed Boost During Breast Conserving Surgery after Neoadjuvant Chemotherapy in HER2 Positive and Triple Negative Breast Cancer. *Rev Recent Clin Trials* 2017;12:93–100. doi:10.2174/1574887112666170201142458.
- [157] Vaidya JS. A Comparison of Intra-operative Radiotherapy Boost With External Beam Radiotherapy Boost in Early Breast Cancer. NCT01792726 n.d. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01792726?term=01792726&rank=1> (accessed June 22, 2017).
- [158] Piroth MD, Fishedick K, Wein B, Heindrichs U, Piroth DM, Holy R, et al. Fat

- necrosis and parenchymal scarring after breast-conserving surgery and radiotherapy with an intraoperative electron or fractionated, percutaneous boost: a retrospective comparison. *Breast Cancer* 2014;21:409–14. doi:10.1007/s12282-012-0418-2.
- [159] König L, Lang K, Heil J, Golatta M, Major G, Krug D, et al. Acute Toxicity and Early Oncological Outcomes After Intraoperative Electron Radiotherapy (IOERT) as Boost Followed by Whole Breast Irradiation in 157 Early Stage Breast Cancer Patients-First Clinical Results From a Single Center. *Front Oncol* 2019;9:384. doi:10.3389/fonc.2019.00384.
- [160] Fastner G, Reitsamer R, Urbański B, Kopp P, Murawa D, Adamczyk B, et al. Toxicity and cosmetic outcome after hypofractionated whole breast irradiation and boost-IOERT in early stage breast cancer (HIOB): First results of a prospective multicenter trial (NCT01343459). *Radiother Oncol* 2020;146:136–42. doi:10.1016/j.radonc.2020.02.001.
- [161] Blank E, Kraus-Tiefenbacher U, Welzel G, Keller A, Bohrer M, Sütterlin M, et al. Single-center long-term follow-up after intraoperative radiotherapy as a boost during breast-conserving surgery using low-kilovoltage x-rays. *Ann Surg Oncol* 2010;17 Suppl 3:352–8. doi:10.1245/s10434-010-1265-z.
- [162] Wenz F, Welzel G, Blank E, Hermann B, Steil V, Sütterlin M, et al. Intraoperative radiotherapy as a boost during breast-conserving surgery using low-kilovoltage X-rays: the first 5 years of experience with a novel approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:1309–14. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.06.085.
- [163] Kraus-Tiefenbacher U, Welzel G, Brade J, Hermann B, Siebenlist K, Wasser KS, et al. Postoperative seroma formation after intraoperative radiotherapy using low-kilovoltage X-rays given during breast-conserving surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:1140–5. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.06.008.
- [164] Chang DW, te Marvelde L, Chua BH. Prospective study of local control and late radiation toxicity after intraoperative radiation therapy boost for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88:73–9. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.09.049.
- [165] Malter W, Kim V, Richters L, Fridrich C, Markiefka B, Bongartz R, et al. Intraoperative Boost Radiotherapy during Targeted Oncoplastic Breast Surgery: Overview and Single Center Experiences. *Int J Breast Cancer* 2014;2014. doi:10.1155/2014/637898.
- [166] Falco M, Masojć B, Rolla M, Czekala A, Milchert-Leszczynska M, Pietruszewska J, et al. Analysis of breast cosmetic effects 3 years after breast-conserving surgery and intraoperative radiotherapy with and without adjuvant whole breast irradiation. *Breast J* 2020. doi:10.1111/tbj.13767.
- [167] Park CC, Yom SS, Podgorsak MB, Harris E, Price RA, Bevan A, et al. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) Emerging Technology Committee report on electronic brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:963–72. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.10.068.
- [168] American Association of Physicists in Medicine. The 2007 AAPM response to

- the CRCPD request for recommendations for the CRCPD's model regulations for electronic brachytherapy. American Association of Physicists in Medicine One Physics Ellipse College Park, MD 20740-3846; 2009.
- [169] Eaton DJ, Gonzalez R, Duck S, Keshtgar M. Radiation protection for an intra-operative X-ray device. *Br J Radiol* 2011;84:1034–9. doi:10.1259/bjr/29466902.
- [170] Gobierno de España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad n.d. <https://www.msssi.gob.es/sanidad/portada/home.htm> (accessed June 19, 2017).
- [171] Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1159–68. doi:10.1210/jc.2011-3362.
- [172] Greendale GA, Ishii S, Huang M-H, Karlamangla AS. Predicting the timeline to the final menstrual period: the study of women's health across the nation. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1483–91. doi:10.1210/jc.2012-3732.
- [173] Papakonstantinou A, Foukakis T, Rodriguez-Wallberg KA, Bergh J. Is Estradiol Monitoring Necessary in Women Receiving Ovarian Suppression for Breast Cancer? *J Clin Oncol* 2016;34:1573–9. doi:10.1200/JCO.2015.65.3493.
- [174] Rivard MJ, Coursey BM, DeWerd L a, Hanson WF, Huq MS, Ibbott GS, et al. AAPM TG 43. A revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations. *Med Phys* 2004;31:633–74. doi:10.1118/1.1905824.
- [175] Keats AS. The ASA classification of physical status--a recapitulation. *Anesthesiology* 1978;49:233–6. doi:10.1097/00000542-197810000-00001.
- [176] Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, Cirrincione CT, Berry DA, McCormick B, et al. Lumpectomy Plus Tamoxifen With or Without Irradiation in Women Age 70 Years or Older With Early Breast Cancer: Long-Term Follow-Up of CALGB 9343. *J Clin Oncol* 2013;31:2382–7. doi:10.1200/JCO.2012.45.2615.
- [177] Chesney TR, Yin JX, Rajaei N, Tricco AC, Fyles AW, Acuna SA, et al. Tamoxifen with radiotherapy compared with Tamoxifen alone in elderly women with early-stage breast cancer treated with breast conserving surgery: A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2017;123:1–9. doi:10.1016/j.radonc.2017.02.019.
- [178] Fyles AW, McCready DR, Manchul LA, Trudeau ME, Merante P, Pintilie M, et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:963–70. doi:10.1056/NEJMoa040595.
- [179] Fisher B, Bryant J, Dignam JJ, Wickerham DL, Mamounas EP, Fisher ER, et al. Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less. *J Clin Oncol* 2002;20:4141–9. doi:10.1200/JCO.2002.11.101.
- [180] Fastner G, Sedlmayer F, Widder J, Metz M, Geinitz H, Kapp K, et al. Endocrine therapy with or without whole breast irradiation in low-risk breast cancer patients after breast-conserving surgery: 10-year results of the Austrian Breast and

- Colorectal Cancer Study Group 8A trial. *Eur J Cancer* 2020;127:12–20. doi:10.1016/j.ejca.2019.11.024.
- [181] Franco P, De Rose F, De Santis MC, Pasinetti N, Lancellotta V, Meduri B, et al. Omission of postoperative radiation after breast conserving surgery: A progressive paradigm shift towards precision medicine 2020. doi:10.1016/j.ctro.2020.02.003.
- [182] Blamey RW, Bates T, Chetty U, Duffy SW, Ellis IO, George D, et al. Radiotherapy or tamoxifen after conserving surgery for breast cancers of excellent prognosis: British Association of Surgical Oncology (BASO) II trial. *Eur J Cancer* 2013;49:2294–302. doi:10.1016/j.ejca.2013.02.031.
- [183] Pötter R, Gnant M, Kwasny W, Tausch C, Handl-Zeller L, Pakisch B, et al. Lumpectomy plus tamoxifen or anastrozole with or without whole breast irradiation in women with favorable early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:334–40. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.12.045.
- [184] Winzer K-J, Sauerbrei W, Braun M, Liersch T, Dunst J, Guski H, et al. Radiation therapy and tamoxifen after breast-conserving surgery: updated results of a 2 x 2 randomised clinical trial in patients with low risk of recurrence. *Eur J Cancer* 2010;46:95–101. doi:10.1016/j.ejca.2009.10.007.
- [185] Tinterri C, Gatzemeier W, Costa A, Gentilini MA, Zanini V, Regolo L, et al. Breast-conservative surgery with and without radiotherapy in patients aged 55-75 years with early-stage breast cancer: a prospective, randomized, multicenter trial analysis after 108 months of median follow-up. *Ann Surg Oncol* 2014;21:408–15. doi:10.1245/s10434-013-3233-x.
- [186] McCormick B, Ottesen RA, Hughes ME, Javid SH, Khan SA, Mortimer J, et al. Impact of guideline changes on use or omission of radiation in the elderly with early breast cancer: practice patterns at National Comprehensive Cancer Network institutions. *J Am Coll Surg* 2014;219:796–802. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2014.05.013.
- [187] Chu QD, Zhou M, Peddi P, Medeiros KL, Wu X-C. Outcomes in real-world practice are different than cooperative trial for elderly patients with early breast cancer treated with adjuvant radiation therapy. *Surgery* 2018;163:1213–9. doi:10.1016/j.surg.2018.01.018.
- [188] Kirby RM, Basit A, Manimaran N. Patient choice significantly affects mastectomy rates in the treatment of breast cancer. *Int Semin Surg Oncol* 2008;5:20. doi:10.1186/1477-7800-5-20.
- [189] Larson KE, Valente SA, Shah C, Tendulkar RD, Cherian S, Yanda C, et al. Are Patients Traveling for Intraoperative Radiation Therapy? *Int J Breast Cancer* 2017;2017:6395712. doi:10.1155/2017/6395712.
- [190] Velasco JL. Un mapa muestra la ‘barriga’ de Zaragoza que ‘deforma’ Aragón. *Her Aragón* 2020.
- [191] Instituto Nacional de Estadística. Extensión superficial de las Comunidades Autónomas y Provincias, por zonas altimétricas. 1994.

- [192] Lambaudie E, Houvenaeghel G, Ziouèche A, Knight S, Dravet F, Garbay JR, et al. Exclusive intraoperative radiotherapy for invasive breast cancer in elderly patients (>70 years): proportion of eligible patients and local recurrence-free survival. *BMC Surg* 2016;16:74. doi:10.1186/s12893-016-0191-9.
- [193] Wenz F. Prospective Phase II Study of Intraoperative Radiotherapy (IORT) in Elderly Patients With Small Breast Cancer. NCT01299987 n.d.
- [194] Le Blanc M. Medico Economic Study, Comparing Intrabeam® on Surgical Resection Bed to Conventional Surgery + EBRT, in Breast Cancer. NCT03637738 n.d.
- [195] Rakha EA, Ellis IO. An overview of assessment of prognostic and predictive factors in breast cancer needle core biopsy specimens. *J Clin Pathol* 2007;60:1300–6. doi:10.1136/jcp.2006.045377.
- [196] Robertson S, Rönnlund C, de Boniface J, Hartman J. Re-testing of predictive biomarkers on surgical breast cancer specimens is clinically relevant. *Breast Cancer Res Treat* 2019;174:795–805. doi:10.1007/s10549-018-05119-2.
- [197] Koo JS, Jung W-H, Kim H. Epithelial displacement into the lymphovascular space can be seen in breast core needle biopsy specimens. *Am J Clin Pathol* 2010;133:781–7. doi:10.1309/AJCPQ0LEIOUTMSUD.
- [198] Jeong YS, Kang J, Lee J, Yoo T-K, Kim SH, Lee A. Analysis of the molecular subtypes of preoperative core needle biopsy and surgical specimens in invasive breast cancer. *J Pathol Transl Med* 2020;54:87–94. doi:10.4132/jptm.2019.10.14.
- [199] de Boer AZ, van der Hulst HC, de Glas NA, Marang-van de Mheen PJ, Siesling S, de Munck L, et al. Impact of Older Age and Comorbidity on Locoregional and Distant Breast Cancer Recurrence: A Large Population-Based Study. *Oncologist* 2020;25:e24–30. doi:10.1634/theoncologist.2019-0412.
- [200] Mamtani A, Gonzalez JJ, Neo D, Slanetz PJ, Houlihan MJ, Herold CI, et al. Early-Stage Breast Cancer in the Octogenarian: Tumor Characteristics, Treatment Choices, and Clinical Outcomes. *Ann Surg Oncol* 2016;23:3371–8. doi:10.1245/s10434-016-5368-z.
- [201] Bastiaannet E, Liefers GJ, de Craen AJM, Kuppen PJK, van de Water W, Portielje JEA, et al. Breast cancer in elderly compared to younger patients in the Netherlands: stage at diagnosis, treatment and survival in 127,805 unselected patients. *Breast Cancer Res Treat* 2010;124:801–7. doi:10.1007/s10549-010-0898-8.
- [202] Rudat V, Nour A, Almuraikhi N, Ghoniemy I, Brune-Erber I, Almasri N, et al. MRI and Ultrasonography for assessing multifocal disease and tumor size in breast cancer: Comparison with histopathological results. *Gulf J Oncolog* 2015;1:65–72.
- [203] Baker E, Whiteoak N, Hall L, France J, Wilson D, Bhaskar P. Mammaglobin-A, VEGFR3, and Ki67 in Human Breast Cancer Pathology and Five Year Survival. *Breast Cancer (Auckl)* 2019;13:1178223419858957. doi:10.1177/1178223419858957.

- [204] Gallardo A, Garcia-Valdecasas B, Murata P, Teran R, Lopez L, Barnadas A, et al. Inverse relationship between Ki67 and survival in early luminal breast cancer: confirmation in a multivariate analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2018;167:31–7. doi:10.1007/s10549-017-4486-z.
- [205] Rakha EA, Abbas A, Pinto Ahumada P, ElSayed ME, Colman D, Pinder SE, et al. Diagnostic concordance of reporting lymphovascular invasion in breast cancer. *J Clin Pathol* 2018;71:802–5. doi:10.1136/jclinpath-2017-204981.
- [206] Co M, Kwong A. Macrometastasis, micrometastasis, and isolated tumor cells in sentinel lymph nodes of early breast cancers: a 10-year histopathological and survival analysis of 537 Asian patients. *World J Surg* 2015;39:1438–42. doi:10.1007/s00268-015-2984-x.
- [207] Preda T, McGrath R, Bingham J, Fawcett A, O’Dea C, Bochner M, et al. How much does axillary ultrasound contribute in women undergoing breast-conserving surgery with no palpable axillary nodes? *ANZ J Surg* 2020;ans.15680. doi:10.1111/ans.15680.
- [208] Heil J, Riedel F, Solbach C, Gerber B, Marx M, Brucker S, et al. Oncoplastic breast-conserving surgery: More relevant than ever? Results of a survey among breast surgeons. *Arch Gynecol Obstet* 2019;299:1109–14. doi:10.1007/s00404-019-05054-7.
- [209] Caruso G, Cipolla C, Costa R, Morabito A, Latteri S, Fricano S, et al. Lymphoscintigraphy with peritumoral injection versus lymphoscintigraphy with subdermal periareolar injection of technetium-labeled human albumin to identify sentinel lymph nodes in breast cancer patients. *Acta Radiol* 2014;55:39–44. doi:10.1177/0284185113493775.
- [210] Giuliano AE, Ballman K, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, et al. Locoregional Recurrence After Sentinel Lymph Node Dissection With or Without Axillary Dissection in Patients With Sentinel Lymph Node Metastases. *Ann Surg* 2016;264:413–20. doi:10.1097/SLA.0000000000001863.
- [211] Jatoi I, Tsimelzon A, Weiss H, Clark GM, Hilsenbeck SG. Hazard rates of recurrence following diagnosis of primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2005;89:173–8. doi:10.1007/s10549-004-1722-0.
- [212] Alvarado MD, Conolly J, Park C, Sakata T, Mohan AJ, Harrison BL, et al. Patient preferences regarding intraoperative versus external beam radiotherapy following breast-conserving surgery. *Breast Cancer Res Treat* 2014;143:135–40. doi:10.1007/s10549-013-2782-9.
- [213] Lee JE, Park S-S, Han W, Kim SW, Shin HJ, Choe KJ, et al. The clinical use of staging bone scan in patients with breast carcinoma: reevaluation by the 2003 American Joint Committee on Cancer staging system. *Cancer* 2005;104:499–503. doi:10.1002/cncr.21200.
- [214] Vaidya JS, Bulsara M, Wenz F, Coombs N, Singer J, Ebbs S, et al. Reduced Mortality With Partial-Breast Irradiation for Early Breast Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;96:259–65. doi:10.1016/j.ijrobp.2016.05.008.

- [215] Sierra García A. Complicaciones de la cirugía de la mama. *Cirugía Española* 2001;69:211–6.
- [216] Tu JC, Wang SS, Zhang B, Fang J, Zhou L. Total laparoscopic right hemicolectomy with 3-step stapled intracorporeal isoperistaltic ileocolic anastomosis for colon cancer: An evaluation of short-term outcomes. *Med (United States)* 2016;95:e5538. doi:10.1097/MD.0000000000005538.
- [217] Uhlig S, Wuhrer A, Berlit S, Tuschy B, Sütterlin M, Bieback K. Intraoperative radiotherapy for breast cancer treatment efficiently targets the tumor bed preventing breast adipose stromal cell outgrowth. *Strahlentherapie Und Onkol* 2020;196:398–404. doi:10.1007/s00066-020-01586-z.
- [218] Vallejo Bernad C, Casamayor Franco M del C, Pérez-Tierra Ruiz JV, Martínez Lahoz Y, Carrasquer Puyal A, Pallarés Segura JL, et al. Cirugía conservadora de cáncer de mama y radioterapia intraoperatoria. ¿Podemos predecir la fibrosis? *Cirugía Española* 2019;97:517–22. doi:10.1016/j.ciresp.2019.05.012.
- [219] Sánchez-Méndez JI. Lo que siempre quisiste saber sobre cirugía de mama...y nunca te atreviste a preguntar. Madrid: 2017.
- [220] Sethi A, Emami B, Small W, Thomas TO. Intraoperative Radiotherapy With INTRABEAM: Technical and Dosimetric Considerations. *Front Oncol* 2018;8:74. doi:10.3389/fonc.2018.00074.
- [221] Maria ATJ, Partouche L, Goulabchand R, Rivière S, Rozier P, Bourcier C, et al. Intriguing Relationships Between Cancer and Systemic Sclerosis: Role of the Immune System and Other Contributors. *Front Immunol* 2018;9:3112. doi:10.3389/fimmu.2018.03112.
- [222] Jiao H, Fan J, Cai J, Pan B, Yan L, Dong P, et al. Analysis of Characteristics Similar to Autoimmune Disease in Keloid Patients. *Aesthetic Plast Surg* 2015;39:818–25. doi:10.1007/s00266-015-0542-4.

