

Radioterapia intraoperatoria en el tratamiento del cáncer de mama

Intraoperative radiation therapy in
the treatment of breast cancer

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Radioterapia intraoperatoria en el tratamiento del cáncer de mama

Intraoperative radiation therapy in
the treatment of breast cancer

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Radioterapia intraoperatoria en el tratamiento del cáncer de mama / Paula Cantero Muñoz, Gerardo Atienza Merino. — Santiago de Compostela: Consellería de Sanidade, Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (avalia-t); Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2013.

1 archivo pdf; — (Informes, Estudios e Investigación)

NIPO: 680-13-115-1

Depósito Legal: C 2469-2013

1. Radioterapia 2. Neoplasias de la mama. I. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (avalia-t) II. Madrid. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

Dirección de avalia-t: Marisa López-García

Autoría: Paula Cantero Muñoz, Gerardo Atienza Merino

Documentalista: Beatriz Casal Acción

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y la Fundación Profesor Novoa Santos, en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Para citar este informe:

Cantero Muñoz P, Atienza Merino G. Radioterapia intraoperatoria en el tratamiento del cáncer de mama. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia. Informes de evaluación de tecnologías sanitarias.

Información dirigida a profesionales sanitarios.

Este informe ha sido sometido a un proceso de revisión externa. La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia agradece al **Dr. José M^o Borrás Andrés**, director del Plan Oncológico de Cataluña y al **Dr. Ezequiel González Patiño**, del Servicio de Radioterapia del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (A Coruña), su colaboración desinteresada y los comentarios aportados.

Los revisores externos del documento no suscriben necesariamente todas y cada una de las conclusiones y recomendaciones finales, que son responsabilidad exclusiva de los autores.

Declaración de intereses: los autores declaran que no ha existido ningún tipo de conflicto de interés en la elaboración de este documento.

Este documento puede ser reproducido total o parcialmente, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Fecha de edición: junio 2013

Edita: Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t. Consellería de Sanidade.
Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

NIPO: 680-13-115-1

Depósito Legal: C 2469-2013

Maquetación: Tórculo Comunicación Gráfica, S. A.

Radioterapia intraoperatoria en el tratamiento del cáncer de mama

Intraoperative radiation therapy in
the treatment of breast cancer

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Índice

Lista de abreviaturas	11
Lista de tablas y figuras	13
Resumen	15
Summary	19
1 Introducción	23
1.1 Cáncer de mama	23
1.1.1 Epidemiología	23
1.1.2 Mortalidad	24
1.1.3 Supervivencia	26
1.1.4 Estadíaje	26
1.1.5 Tratamiento	28
1.2 Radioterapia	30
1.3 Radioterapia en cáncer de mama	31
1.4 Radioterapia intraoperatoria	36
2 Objetivos	43
3 Métodos	45
3.1 Búsqueda bibliográfica	45
3.2 Criterios de selección de los estudios	46
3.3 Extracción de datos	47
3.4 Evaluación de la calidad	47
4 Resultados	49
4.1 Búsqueda bibliográfica	49
4.2 Resultados de revisiones sistemáticas y metanálisis	50
4.3 Características de los estudios	51
4.3.1 RIO como refuerzo del tratamiento convencional de radiación.	51
4.3.2 RIO como única modalidad de radioterapia	53
4.4 Eficacia: recurrencia y supervivencia	57
4.4.1 RIO como refuerzo	57

4.4.2	RIO como modalidad única de tratamiento	58
4.5	Resultados de toxicidad, complicaciones	80
4.5.1	Toxicidad aguda	60
4.5.2	Toxicidad tardía: infección, ulceración	62
4.5.3	Seroma, Hematoma	63
4.5.4	Fibrosis	65
4.5.5	Dolor.	67
4.5.6	Edema, linfedema	68
4.5.7	Necrosis grasa, liponecrosis	69
4.5.8	Toxicidad en la piel: telangiectasia, hiperpigmentación, retracción, calcificación, engrosamiento de la piel, cicatrización . .	70
4.6	Resultados cosméticos.	73
4.7	Calidad de vida.	74
4.8	Resultados de los proyectos en marcha	75
5	Discusión	77
5.1	Metodología y limitaciones de los estudios	77
5.2	Discusión de la eficacia/efectividad.	82
5.2.1	Recurrencias y supervivencia.	82
5.2.2	Resultados cosméticos	87
5.2.3	Calidad de vida	88
5.3	Discusión de la seguridad.	89
5.3.1	RIO como refuerzo	90
5.3.2	RIO como monoterapia	93
5.4	Consideraciones de la técnica.	87
6	Conclusiones	101
7	Bibliografía	105
Anexos		119
Anexo A.	Clasificación TNM para el cáncer de mama según la American Joint Committee on Cancer.	119
Anexo B:	Criterios de selección de los pacientes para utilizar APBI fuera de ensayos clínicos según las recomendaciones ASTRO y GEC-ESTRO.	123

Anexo C. Estrategia de búsqueda.	125
Anexo D. Clasificación de la calidad de la evidencia científica	129
Anexo E. Artículos incluidos en la revisión sistemática del NBCC	131
Anexo F. Series de casos de tamaño muestral inferior a 150 pacientes.	133
Anexo G. Proyectos de investigación	135
Anexo H. Tablas de evidencia: RIO como refuerzo del tratamiento convencional de radiación de la mama	139
Anexo I. Tablas de evidencia: RIO como única modalidad de radioterapia de la mama.	147
Anexo J. Artículos excluidos cáncer de mama	161
Anexo K. Criterios de toxicidad RTOG/EORTC (Radiation Therapy Oncology Group / European Organization for Research and Treatment of Cancer).	165
Anexo L. Criterios de toxicidad escala SOMA-LENT (Late effects of normal tissue-subjective, objective, management, and analytic). . .	167

Lista de abreviaturas

AJCC: American Joint Committee on Cancer

APBI: Accelerated Partial Breast Irradiation. Radiación parcial acelerada

ASTRO: American Society for Radiation Oncology

AWBI: Accelerated Whole Breast Irradiation. Radiación acelerada

CRD: Centre for Reviews and Dissemination

CCT: Current Controlled Trials

DARE: Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness

EBRT: External Beam Radiotherapy. Radioterapia externa

ESTRO: European Society for Therapeutic Radiology and Oncology

GEC: Groupe Européen de Curiethérapie

Gy: Gray

HDR-IORT (Brachytherapy): Braquiterapia de alta tasa de dosis

HTA: Health Technology Assessment

IBRT: Ipsilateral Breast Tumor Recurrence

ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform

IME: Índice Médico Español

IOERT: Intra Operative Electron Radiation Therapy

IORT: Intra Operative Radiation Therapy

NHMRC: National Health and Medical Research Council
(Australian Government)

NHS EED: Economic Evaluation Database del National Health Service

OMS: Organización Mundial de la Salud

RIO: Radioterapia Intraoperatoria

RIOe: Radioterapia Intraoperatoria con electrones

RTOG/EORTC: Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC)

SOMA-LENT: Late effects in normal tissues, subjective, objective, management and analytic scales

WBRT/WBI: Whole Breast Radiotherapy / Whole Breast Irradiation

Lista de tablas y figuras

Tablas

Tabla 1: Supervivencia a 3 años del cáncer de mama en mujeres diagnosticadas entre 2000-2007 y ajustada por grupos de edad . . .	17
Tabla 2: Estadificación del cáncer según el sistema TNM de la AJCC.	18
Tabla 3: Clasificación TNM, estado anatómico y grupo pronóstico según la AJCC para el cáncer de mama	18
Tabla 4: Características de las técnicas de radiación desarrolladas para APBI.	23
Tabla 5: Características de las técnicas de radioterapia intraoperatoria desarrolladas para APBI	26
Tabla 6: Criterios de inclusión y exclusión de los estudios.	32
Tabla 7: Características de los estudios que evalúan RIO como refuerzo a WBRT	35
Tabla 8: Características del ensayo TARGIT-A y de los estudios relacionados.	37
Tabla 9: Características de los estudios que evalúan la RIO como radioterapia única	38
Tabla 10: Resultados de recurrencia, metástasis, supervivencia y mortalidad.	39
Tabla 11: Resultados de recurrencia, metástasis, supervivencia y mortalidad.	40
Tabla 12: Toxicidad aguda de la RIO+WBRT vs WBRT.	42
Tabla 13: Toxicidad aguda de la RIO	42
Tabla 14: Toxicidad tardía: incidencia de infección y ulceración	43
Tabla 15: Toxicidad: incidencia de seroma y hematoma	44
Tabla 16: Toxicidad: incidencia de fibrosis	45
Tabla 17: Toxicidad: incidencia de dolor	46
Tabla 18: Toxicidad: incidencia de edema y linfedema	46
Tabla 19: Toxicidad: incidencia de necrosis grasa o liponecrosis.	47
Tabla 20: Toxicidad en la piel	49
Tabla 21: Resultados cosméticos.	50
Tabla 22: Aplicación de las recomendaciones GEC-ESTRO y ASTRO	56
Tabla 23: Resultados de los ensayos EORTC “boost vs no boost” y START-B y de los estudios de la RIO.	58
Tabla 24: Resultados de los ensayos EORTC, START-B y TARGIT-A	59
Tabla 25: Efectos adversos inherentes a la cirugía conservadora y a la radioterapia externa	63

Figuras

Figura 1: Incidencia del cáncer de mama (casos / 100 000 mujeres) en Europa (2012)	24
Figura 2: Evolución de la tasa de mortalidad del cáncer de mama ajustada x 100 000 (población estándar europea) en España (2001-2012)	25
Figura 3: Resultados de la búsqueda bibliográfica en cáncer de mama.	49

Resumen

Introducción: la radioterapia es una parte esencial del tratamiento combinado del cáncer, con un interés creciente en las últimas décadas por las técnicas que irradian sólo la porción de la mama de mayor riesgo de desarrollar recidivas locales. Su filosofía es alcanzar mayores y más eficaces dosis de radiación sin aumentar la incidencia de efectos adversos, ya que las estructuras sensibles se desplazan o protegen en el momento de administrar la radiación. Entre estas técnicas se encuentra la RIO, que trata de mejorar el control local de la enfermedad mediante la administración de una única dosis de radiación ionizante directamente sobre el tumor en la cavidad quirúrgica permitiendo aumentar la dosis y disminuir la toxicidad por menor irradiación de los tejidos sanos.

Objetivos: evaluar la efectividad de la RIO como tratamiento adyuvante o sustituto del actual tratamiento estándar del cáncer de mama, en términos de recurrencia, supervivencia, resultados cosméticos e impacto en la calidad de vida. Determinar la seguridad de dicho procedimiento en términos de toxicidad aguda y tardía.

Métodos: se realizó una búsqueda de la literatura científica, desde enero de 2000 hasta enero de 2013, en las principales bases de datos biomédicas: CRD (HTA, DARE, NHS EED), Biblioteca Cochrane Plus, Medline, Embase, ISI Web of Knowledge, CSIC-IME, Clinical Trials Registry, ICTRP y CCT. Este proceso se completó con una búsqueda general en páginas de calidad de internet. Dos revisores independientes realizaron la selección de los artículos siguiendo unos criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos, resolviendo las posibles discrepancias por consenso. Se realizó también una revisión manual de la bibliografía referida en los artículos seleccionados. Posteriormente, se realizó la extracción y síntesis de datos en tablas de evidencia. La calidad se evaluó a través de la escala NHMRC.

Resultados: se seleccionaron 77 estudios para su evaluación a texto completo, de los que 44 cumplieron los criterios de inclusión: 1 revisión sistemática, 1 metanálisis, 1 ensayo clínico, 9 series de casos comparadas y 32 series de casos, siendo el total de pacientes incluidas de 2310 en la modalidad de refuerzo y de 5494 en la monoterapia. La RIO administrada como refuerzo intraoperatorio registró una tasa de recurrencia a 5 años del 6,5% (como mayor valor y mayoritariamente a nivel local) y tasas de supervivencia en torno al 91% a 5 y 7 años. Los resultados

cosméticos obtenidos fueron buenos y/o excelentes en más del 90% de las pacientes. La toxicidad fue de carácter moderado, alcanzando como máximo el grado III de las escalas RTOG/EORTC y SOMA-LENT. Las complicaciones más frecuentes fueron el desarrollo de necrosis grasa (50%), seroma (48%) y toxicidad en la piel (15%), observándose peores resultados tras la RIO que con la radiación externa. La incidencia de úlceras, fibrosis, edema y linfedema fue del 5% y la de dolor fuerte y regular del 10%. Su administración como única modalidad de radiación presentó una tasa de recurrencias entre el 1,22% a 4 años y el 7% a 10 años, ligeramente superior al tratamiento convencional, aunque sin significación estadística. La supervivencia global fue próxima al 90% a 10 años y los resultados cosméticos buenos y/o excelentes en el 90% de las pacientes. Las complicaciones registradas indican que las pacientes tratadas con RIO presentan mayor incidencia de ulceración, necrosis grasa, infecciones (grado III), seromas y hematomas que precisan intervención que las tratadas de manera convencional, con menor incidencia de dolor, fibrosis y edema, aunque en la mayoría de los casos las diferencias no fueron estadísticamente significativas. La administración de una única dosis de RIO parece mejorar ciertos aspectos de la calidad de vida como la actividad diaria y profesional o la presencia e intensidad de dolor al compararlo con las pacientes tratadas con un refuerzo de RIO o de manera convencional, aunque estas diferencias tampoco fueron estadísticamente significativas.

Discusión: la existencia de un sólo ECA, con ciertas limitaciones metodológicas, y que el resto de los estudios incluidos sean de tipo observacional y descriptivo y que presenten también ciertas limitaciones y posibles conflictos de interés, limita de manera importante la elaboración de conclusiones firmes.

Conclusiones: los resultados de los estudios que evalúan la RIO como alternativa al refuerzo de radiación externa apuntan a que dicha asociación no supone un incremento en términos de efectividad y de supervivencia global, ni una reducción significativa en términos de seguridad respecto al tratamiento convencional de radiación externa. Estos resultados proceden de estudios de escaso rigor metodológico y no existen ensayos clínicos que lo confirmen. La administración de una única dosis de RIO se asocia con una incidencia de recurrencias y metástasis equiparable a la del tratamiento convencional y a pesar de mostrar una baja toxicidad, no mejora de forma significativa la del tratamiento convencional. Esta evidencia procede de un único ECA con ciertas limitaciones y de estudios observacionales y descriptivos, lo que reduce de manera

importante la validez de dichos resultados. En definitiva, los resultados de los estudios incluidos dejan importantes dudas sobre la posible sustitución de la radioterapia externa convencional por la radiación intraoperatoria como tratamiento de elección en pacientes con cáncer de mama en estadio inicial.

Summary

Introduction: radiotherapy is an essential part of combined cancer treatment, with growing interest in recent decades in techniques that irradiate only the portion of the breast at greatest risk of developing local recidivation. The philosophy is to achieve higher and more effective doses of radiation without increasing the incidence of adverse effects, since sensitive structures are mobilised and shielded when radiation is administered. Such techniques include intraoperative radiotherapy (IORT), which seeks to enhance local control of the disease by administering a single dose of ionising radiation directly to the tumour bed, thereby enabling dosages to be increased and toxicity decreased through less irradiation of healthy tissue.

Objectives: to assess the effectiveness of IORT as adjuvant or replacement treatment for the current standard treatment of breast cancer, in terms of recurrence, survival, cosmetic results and impact on quality of life; and to ascertain the safety of this procedure, in terms of acute and late toxicity.

Methods: a search of the scientific literature was conducted, from January 2000 to January 2013, in the main biomedical databases: Centre for Reviews and Dissemination (Health Technology Assessment, Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness, NHS Economic Evaluation Database), Cochrane Plus Library, Medline, Embase, ISI Web of Knowledge, CSIC-Índice Médico Español, Clinical Trials Registry, WHO International Clinical Trials Registry Platform and Current Controlled Trials. This process was completed by a general search of quality Internet web pages. Two independent reviewers selected the papers in accordance with pre-established inclusion and exclusion criteria, with any disagreements being resolved by consensus. Lastly, a manual review was performed of the bibliographic references cited in the papers selected. The data were then extracted and summarised in evidence tables. Study quality was assessed using the National Health and Medical Research Council scale.

Results: of the total of 77 studies selected for full-text appraisal, 44 met the inclusion criteria and comprised 1 systematic review, 1 meta-analysis, 1 clinical trial, 9 comparative case series and 32 case series, with the total number of patients included being 2310 in booster treatment and 5494 in monotherapy. IORT administered as an intraoperative booster dose registered a recurrence rate at 5 years of 6,5% (as the highest value and mainly at a local level) and survival rates of around 91% at 5 and 7 years.

The cosmetic results obtained were good and/or excellent in over 90% of patients. Toxicity was of a moderate nature, reaching a maximum of grade III on the Radiation Therapy Oncology Group/European Organisation for Research and Treatment of Cancer (RTOG/EORTC) and Subjective, Objective, Management, Analytic/Late Effects Normal Tissue Task Force (SOMA-LENT) scales. The most frequent complications were development of fat necrosis (50%), seroma (48%) and skin toxicity (15%), with worse results being observed after IORT than with external radiation. Incidence of ulcers, fibrosis, oedema and lymphoedema was 5% and that of regular acute pain, 10%. Administration of IORT as the sole form of radiation yielded a recurrence rate ranging from 1,22% at 4 years to 7% at 10 years, slightly higher than that of conventional treatment, though without statistical significance. Overall survival was close on 90% at 10 years, with good and/or excellent cosmetic results in 90% of patients. The complications registered indicated that patients treated with IORT presented with a higher incidence of ulceration, fat necrosis, infections (grade III), seromas and haematomas that required intervention than did patients who had been treated conventionally, with a lower incidence of pain, fibrosis and oedema, though in most cases these differences did not prove statistically significant. Administration of a single dose of IORT seemed to improve certain aspects of quality of life, such as daily and professional activity, or presence and intensity of pain, as compared to patients treated with an IORT booster dose or conventionally, though these differences again failed to prove statistically significant.

Discussion: the existence of a single randomised clinical trial (RCT) with certain methodological limitations, taken together with the fact that the remaining studies included were not only observational and descriptive in nature but also displayed certain limitations and possible conflicts of interest, amounts to a serious limitation when it comes to drawing firm conclusions.

Conclusions: the results of studies that assess IORT as an alternative to an external-radiation booster dose indicate that this combination does not amount to an increase in terms of effectiveness and overall survival, nor does it entail a significant reduction in terms of safety with respect to conventional external radiation treatment. These results are drawn from studies of little methodological rigour, and there are no clinical trials that would go to confirm them. Administration of a single dose of IORT is associated with an incidence of recurrences and metastasis comparable to that of conventional treatment, and, despite showing low toxicity, does not improve the toxicity of conventional treatment to any significant

degree. This evidence is based on a single RCT with certain limitations and on observational and descriptive studies, something that considerably reduces the validity of these results. Indeed, the results of the studies included give rise to important doubts regarding the possible replacement of conventional external radiotherapy by intraoperative radiation as the treatment of choice in patients with breast cancer in the initial stages.

1 Introducción

La Organización Mundial de la Salud define el cáncer como un amplio grupo de enfermedades caracterizadas por la existencia de una proliferación anormal de células que pueden afectar a cualquier parte del organismo. Este crecimiento celular incontrolado tiene la capacidad de formar masas o tumores visibles en los órganos donde se originan (tumor primario) o de invadir órganos adyacentes y diseminarse a través de la sangre o linfa a zonas distantes, crecer en ellas y originar tumores secundarios o metástasis (1).

La fisiopatología del cáncer radica en alteraciones del material genético que son resultado de la interacción entre factores genéticos individuales y factores externos o carcinógenos. El proceso de carcinogénesis se desarrolla en 4 etapas:

1. Inducción o iniciación: mutaciones del material genético de la célula que le confiere características propias; división incontrolada, capacidad de invasión local y de diseminación a distancia.
2. Cáncer “in situ”: aumento del número de células cancerosas en el órgano (tumor primario).
3. Invasión local: extensión del tumor primario a estructuras vecinas.
4. Metástasis o invasión a distancia: diseminación a órganos distantes a través del torrente sanguíneo o linfático originando tumores secundarios o metástasis.

1.1 Cáncer de mama

1.1.1 Epidemiología

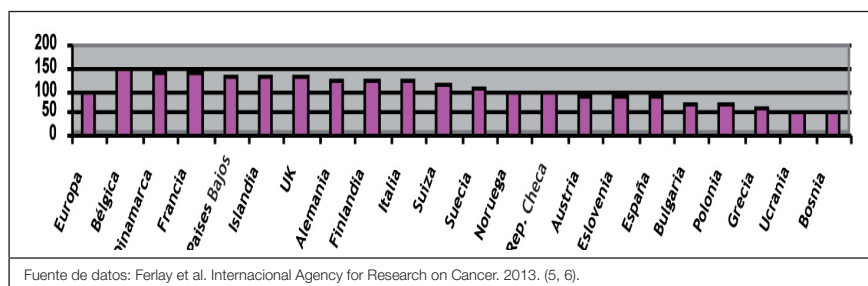
El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente entre las mujeres de todo el mundo y representa el 16% de todos los tumores femeninos. Su incidencia está en aumento especialmente en los países en vías de desarrollo, donde la mayoría de los casos se diagnostican en fases avanzadas. Según los datos aportados por la *International Agency for Research on Cancer (IARC)* de la OMS, se estima que en 2030 se producirán 15,5 millones de nuevos casos de cáncer en el mundo, de los cuales 2,1 millones serán debidos al cáncer de mama (2, 3).

En EE.UU., la incidencia ajustada por edad durante el quinquenio 2005-2009 fue de 124,3 casos/100 000 mujeres, observándose una asociación directa con la edad, especialmente a partir de los 65 años, y ciertas diferencias respecto a la raza, con mayor incidencia en la raza blanca para la misma cohorte de edad. Las estimaciones previstas por el *National Cancer Institute (NCI)* de EE.UU. indican que en 2013 se diagnosticarán 230 000 tumores invasivos de mama y más de 64 000 nuevos casos de carcinomas in situ (4).

La situación en Europa es similar, diagnosticándose en 2012 464 000 nuevos casos de cáncer de mama, con una incidencia estandarizada por edad de 94,2 casos por 100 000 mujeres, lo que representa el 28,8% del total (5).

Respecto a Europa, España se encuentra en la zona intermedia (figura 1), con una incidencia de 84,9 casos/100 000 mujeres, no superando la media europea y situándose muy por debajo de países como Bélgica, Dinamarca o Francia que son los países con mayores incidencias (superiores a 136 casos/100 000 mujeres (5, 6). En todos los registros españoles el cáncer de mama fue el más frecuente entre las mujeres, responsable de más del 25% del total de casos. Entre las diferentes Comunidades Autónomas, Cataluña, Navarra, País Vasco y Canarias registraron las incidencias más altas (7).

Figura 1: Incidencia del cáncer de mama (casos/100 000 mujeres) en Europa (2012)



1.1.2 Mortalidad

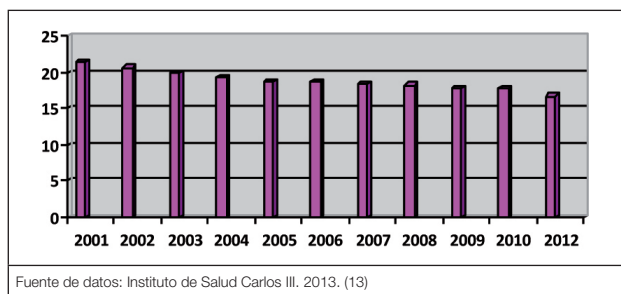
La OMS indica que la mortalidad por cáncer de mama está en descenso, posiblemente debido a los avances en la detección precoz, las mejoras en el tratamiento, la disminución de su incidencia y las mejoras en la supervivencia especialmente en los países desarrollados. A pesar de ello, es la causa de muerte más frecuente entre las mujeres, tanto en los países desarrollados como en vías de desarrollo, y estima que en 2030 se superarán los 700 000 fallecimientos (1, 2).

Durante el periodo 2005-2009, la mortalidad por cáncer de mama en EE.UU. mostró un descenso anual del 3% entre las mujeres menores de 50 años y del 2% en las mayores de 50. Durante este período, la mortalidad ajustada por edad fue de 23 fallecimientos por cada 100 000 mujeres, presentando las mujeres de raza negra mayores tasas para todos los grupos de edad. Se estima que en 2013 el 6,8% de la mortalidad total por cáncer será debida al cáncer de mama (4, 8).

En Europa, la mortalidad por cáncer de mama fue la tercera más frecuente, representando el 16,8% de la mortalidad global por cáncer en 2012 y con una tasa estandarizada por edad de 23,1 muertes por cada 100 000 mujeres. Las mayores tasas se situaron en el norte y el este de Europa, reflejo de la elevada incidencia (norte) y escasa supervivencia (este) (5, 6, 9-11).

España, al igual que Europa, experimentó una disminución del 11% de la mortalidad global por cáncer entre 2000 y 2010. En 2012, las defunciones por tumores de mama representaron el 16,7%, muy por debajo de la media europea y situándose entre las más bajas. Durante el quinquenio 2002-2006, las mayores tasas de mortalidad (>20 fallecimientos/100 000 mujeres) se registraron en Andalucía, Aragón, Comunidad Valenciana y Asturias, destacando Melilla con 22,74 muertes/100 000 mujeres, mientras que Cantabria, La Rioja y Navarra no superaron en ningún caso los 17 fallecimientos/100 000 (7, 9, 12).

Figura 2: Evolución de la tasa de mortalidad del cáncer de mama ajustada x 100 000 (población estándar europea) en España (2001-2012)



En base a los datos publicados por el *Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors Study 2010*, el cáncer de mama en España ocupó en 2010 la novena posición en el ranking de causas de muerte prematura, representando el 2,3% del total de los años de vida perdidos. En cuanto a los años de vida ajustados por incapacidad, obtuvo una puntuación de 6, en una escala donde 1 es la mejor situación y 15 la peor (14).

1.1.3 Supervivencia

La supervivencia del cáncer de mama ha aumentado lentamente en los países desarrollados, donde alcanza cifras del 85% a 5 años gracias a las mejoras en el cribado, diagnóstico y tratamientos, mientras que en los países en desarrollo se mantiene alrededor del 40%-50% (1).

En función del estadio de la enfermedad, las tasas de supervivencia a 3 años oscilan entre el 98% (en tumores localizados) y el 32%-55% (con metástasis a distancia) (tabla 1) (15), mostrando ciertas diferencias en cuanto a la edad a nivel internacional ya que para la misma corte de edad (<50 años), en EE.UU. la supervivencia a 5 años es del 96%, 85% y 31,4% respectivamente (4, 8), mientras que en Australia alcanza el 98%, 91% y 52% a 3 años.

Tabla 1: Supervivencia a 3 años del cáncer de mama en mujeres diagnosticadas entre 2000-2007 y ajustada por grupos de edad

	Supervivencia 3 años (%)			15-49 años			50-69 años			70-99 años		
	Localizado	Regional	Distante	Localizado	Regional	Distante	Localizado	Regional	Distante	Localizado	Regional	Distante
Australia	98,7	91,4	52,0	98,2	92,2	71,3	98,9	92,9	60,8	98,8	87,8	34,5
Canadá	99,3	91,1	38,6	98,7	91,8	55,2	99,3	92,9	39,8	100	87,0	30,8
Dinamarca	98,9	91,1	37,2	98,4	92,5	54,2	98,6	92,4	40,8	99,8	87,1	25,6
Noruega	98,7	89,0	32,3	98,3	91,7	34,9	99,0	91,7	37,8	98,3	79,8	24,9
Suecia	98,3	89,0	42,9	97,7	92,0	64,9	98,2	91,2	41,9	98,8	80,5	33,6
UK	98,6	87,2	54,8	96,9	89,3	65,8	98,5	88,5	62,5	99,8	82,5	41,9

Fuente de datos: Walters S. 2013.(15)

A nivel europeo, las tasas de supervivencia más altas se localizan en los países nórdicos (excepto Dinamarca) y Europa central, y las menores en Reino Unido, Irlanda y Europa del este. España presenta una supervivencia ligeramente superior a la media europea, en torno al 80%, mostrando una tendencia ascendente en las últimas décadas (12, 16).

1.1.4 Estadiaje

Las decisiones terapéuticas se establecen en base a las categorías de estadiificación o agrupaciones de pacientes según su pronóstico, que dependerá del tumor primario (tamaño e invasión local) y de su extensión a otros órganos (afectación ganglionar o metastásica), aunque cada vez se le da más importancia a las características del paciente (estado menopáusico, índices de

receptores de estrógenos y progesterona, estado receptor HER2, etc.) (17). La estadificación se realiza generalmente a través de la clasificación TNM, desarrollada por la *International Union Against Cancer (UICC)* y aceptada por la *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, donde la categoría T hace referencia a la extensión del tumor, N al grado de diseminación a los ganglios linfáticos regionales (sólo se incluyen los ganglios de drenaje del área del tumor primario) y M a la presencia de metástasis a distancia (tabla 2) (18). Una vez determinadas las categorías, se combinan y se asigna el estadio: I (etapa menos avanzada) hasta IV (etapa más avanzada), siendo el cáncer no invasivo la etapa 0 (19).

Tabla 2: Estadificación del cáncer según el sistema TNM de la AJCC

Tumor primario (T)	Tx: el tumor primario no puede ser evaluado
	T0: no hay evidencia de tumor primario
	Tis: carcinoma in situ (no diseminación a tejidos colindantes)
	T1-4: tumor invasivo, tamaño y/o alcance del tumor primario
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)
Metástasis (M)	M0: no hay metástasis distante
	M1: metástasis distante (especificar localización)
Fuente de datos: The American Joint Committee on Cancer (AJCC). 2013. (18)	

Según su histología y estadio, el cáncer de mama puede dividirse en:

1. Carcinoma in situ o Tis: Intraductal (carcinoma ductal DCIS, neoplasia lobular LCIS) y enfermedad de Paget. Etapa preinvasiva o estadio 0.
2. Carcinoma invasivo: ductal, inflamatorio, medular, mucinoso, papilar, tubular, lobulillar. Etapa inicial (estadios I, IIA y IIB), avanzada (estadio IIB) y localmente avanzada (IIIA, IIIB, IIIC y IV).

De forma general, los tumores de mama de estadio I son pequeños, localizados y operables. En el estadio II y III se incluyen tumores invasivos operables, localmente avanzados y/o con afectación de los ganglios linfáticos regionales y/o afectación de la piel y pared torácica, y en el estadio IV se encuentran los tumores metastásicos, inoperables en la mayoría de los casos (20). Existe una clasificación TNM de la AJCC para el cáncer de mama que se resume en la tabla 3. Una descripción más detallada puede consultarse en el anexo A.

Tabla 3: Clasificación TNM, estado anatómico y grupo pronóstico según la AJCC para el cáncer de mama

Estadios AJCC		TNM
Estadio 0		Tis N0 M0
Estadio I	IA	T1 N0 M0
	IB	T0 N1mi M0 T1 N1mi M0
Estadio II	IIA	T0 N1 M0 T1 N1 M0 T2 N0 M0
	IIB	T2 N1 M0 T3 N0 M0
Estadio III	IIIA	T0 N2 M0 T1 N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1,N2 M0
	IIIB	T4 N0 M0 T4 N1,N2 M0
	IIIC	Cualquier T N3 M0
Estadio IV		Cualquier T, cualquier N, M1

Fuente de datos: The American Joint Committee on Cancer (AJCC), 2013, (20)

1.1.5 Tratamiento

Requiere la actuación de un equipo multidisciplinar e incluye diversas posibilidades terapéuticas, dependiendo su elección principalmente del tipo histológico y estadio de la enfermedad, aunque también hay que tener presente otros factores como la ubicación del tumor, el tamaño de la mama o la actitud de la paciente de su conservación.

El tratamiento puede actuar a nivel local, con cirugía y/o radioterapia, y tiene por objetivo tratar un tumor en un lugar específico sin afectar al resto del organismo, o puede actuar a nivel sistémico, con quimioterapia, tratamiento hormonal, biológico o combinación de todos ellos, para alcanzar las células cancerosas de cualquier parte (17, 21).

El tratamiento del tumor no invasivo varía en función de que se trate de una neoplasia lobular (LCIS) o de un carcinoma ductal (DCIS). La ma-

yoría de los LCIS no requieren terapia local adicional tras la biopsia, aunque se recomiendan exámenes y mamografías regulares. En el segundo caso, el tratamiento consiste en cirugía conservadora (tumorectomía, mastectomía segmentaria o cuadrantectomía) seguida de radioterapia en el tejido mamario remanente o mastectomía simple cuando el área con DCIS es demasiado grande o se presentan márgenes positivos tras la cirugía. Puede considerarse la cirugía conservadora sin radioterapia en mujeres con pequeñas áreas de DCIS de bajo grado y márgenes quirúrgicos negativos (17, 19).

El tratamiento convencional del cáncer de mama inicial, invasivo y operable consiste en el tratamiento quirúrgico del tumor primario mediante cirugía conservadora o mastectomía radical modificada (extirpación de la mama y ganglios regionales conservando los músculos pectorales), en ambos casos con disección de los ganglios linfáticos axilares o biopsia del ganglio centinela (17, 22). El tratamiento adyuvante puede incluir radioterapia, quimioterapia, terapia hormonal o anticuerpos monoclonales combinada con quimioterapia (17, 19). El impacto de la radioterapia asociada con cirugía y quimioterapia en los tumores operables ha sido demostrado en numerosos ensayos clínicos, mostrando la combinación de terapias un excelente control local de la enfermedad del 80% o superior (23).

En el caso de tumores inoperables o inflamatorios, el tratamiento estándar es la quimioterapia neoadyuvante ya que permite reducir el estadio del tumor permitiendo su resección. Además, representa una buena alternativa en el tratamiento de tumores operables de gran tamaño ya que los reduce permitiendo la realización posterior de cirugía conservadora (23). Para los casos que responden a la quimioterapia, la terapia local puede ser la mastectomía total con disección de ganglios linfáticos y radioterapia dirigida a la pared torácica y a los ganglios linfáticos regionales (17).

El tratamiento del cáncer recidivante o metastásico es la terapia sistémica, que dependiendo de diversos factores puede consistir en terapia hormonal, quimioterapia, terapias dirigidas o combinación de éstas. La cirugía puede estar indicada en pacientes seleccionadas y la radioterapia se utiliza como parte integrante del tratamiento paliativo o tras la cirugía, para descomprimir metástasis intracraneales o de la médula espinal (17, 19, 24).

1.2 Radioterapia

Consiste en el uso de radiación ionizante con fines terapéuticos y tiene como objetivo primario erradicar la enfermedad, es decir, destruir el mayor número

posible de células tumorales, reducir el tamaño de los tumores y limitar el daño sobre el tejido sano circundante. Si este objetivo no puede alcanzarse, el segundo es la paliación, en la que la radioterapia se administra en varias sesiones fraccionadas (entre 5 y 10, aproximadamente) para mejorar la calidad de vida del paciente y reducir la sintomatología en la enfermedad avanzada o metastásica. La dosis de radiación que se administra depende principalmente de tres factores: dosis total (Gy), número de fracciones y tiempo, aunque también hay que tener en cuenta el tipo de tumor y la presencia de tejidos o estructuras sensibles que puedan verse afectadas (17).

Casi todos los programas de radioterapia curativa se aplican con una frecuencia diaria, cinco días a la semana, en fracciones de 1,5 a 2,0Gy. Puede utilizarse como modalidad única o adyuvante a otros tratamientos, para el tratamiento de neoplasias localizadas y control de recurrencias ya que permite centrarse en células específicas aunque los objetivos del tratamiento varían en función de su gravedad, tipo y extensión (1, 25).

En función de la fuente de radiación, se consideran tres categorías (17):

- **Radioterapia externa:** La radiación se genera a distancia, en un dispositivo externo al organismo (acelerador lineal o “linac”) y actúa en el interior del mismo. Como fuentes de energía puede utilizar fotones (rayos X o gamma) o haces de partículas (electrones, neutrones, iones pesados o piones). Se administra generalmente 5 días a la semana durante varias semanas. Existen diversas modalidades: radioterapia tridimensional conformada (3D-RDT), radioterapia de intensidad modulada (IMRT) con sus diferentes modalidades (IMRT volumétrica, tomoterapia, radioterapia guiada por la imagen, etc), radiocirugía craneal, radioterapia estereotáxica craneal, radioterapia con partículas pesadas, radioterapia intraoperatoria, etc.
- **Radioterapia interna o braquiterapia:** se divide en intersticial e intracavitaria o intraluminal. Utiliza radiación sellada que se implanta en el propio tumor o en el tejido circundante. Los implantes pueden ser permanentes o temporales (de varios minutos a días), utilizándose diferentes vectores (agujas, catéteres o cápsulas) y radioisótopos (Iridio¹⁹², Iodo¹²⁵, Cobalto⁶⁰, Cesio¹³⁷, etc.). En la radioterapia intersticial el implante se inserta en el tejido donde se localiza el tumor o próximo a éste, se utiliza para el tratamiento de tumores de cabeza y cuello, próstata, mama y regiones perianal

y pélvica, y se investiga su uso en tumores de mama, bronquio, vías biliares, recto y vagina.

- **Radioterapia sistémica:** Utiliza material radiactivo no sellado (Iodo¹³¹ o Estroncio⁸⁹) y se administra por vía oral o intravenosa. En ocasiones se utiliza para el tratamiento del cáncer de tiroides o en el tratamiento del dolor cuando el tumor se ha diseminado a huesos.

1.3 Radioterapia en cáncer de mama

El tratamiento estándar consiste en la radioterapia externa a toda la mama (WBI) en los casos de cirugía conservadora, de la pared torácica (radioterapia post-mastectomía) y la axila en función del estadiaje axilar (biopsia del ganglio centinela y/o linfadenectomía axilar) y otros factores pronósticos.

La dosis total recomendada es de 45-50Gy administrados en 25 fracciones diarias (1,8-2,0Gy) durante 4,5-5 semanas, seguida en los casos de cirugía conservadora de un refuerzo, sobreimpresión o “*boost*” de 10-16Gy en el lecho del tumor, que se puede administrar con diferentes técnicas (radioterapia externa, braquiterapia, etc) para reducir el riesgo de recidiva (17, 26). Cada sesión de radiación dura unos pocos minutos, sin embargo la estancia hospitalaria puede prolongarse durante una hora o más cada día (disponibilidad del equipo, tiempo de preparación, colocación en la posición correcta, etc.).

Esta duración del tratamiento afecta negativamente a la calidad de vida de las pacientes, especialmente aquellas de edad avanzada o trabajadoras y contribuye con frecuencia, a que las que presentan dificultades de desplazarse a los centros para recibir el tratamiento convencional de radiación se decanten en mayor medida por la mastectomía (27).

En las últimas décadas, y en pacientes con tumores de estadio inicial y cirugía conservadora, se ha mostrado un interés creciente en acortar las 6 semanas de duración del tratamiento convencional de radiación (WBI), presentándose como alternativas dos modalidades de tratamiento: la irradiación acelerada y la irradiación parcial acelerada.

La irradiación acelerada (AWBI), también llamada hipofraccionada, permite administrar dosis diarias más elevadas sobre toda la mama reduciendo la duración del tratamiento y aumentando la comodidad de la paciente.

En la irradiación parcial acelerada (APBI) únicamente se irradia un volumen limitado de la mama, principalmente el tejido próximo a la cavi-

dad quirúrgica, ya que la mayoría de las recurrencias se producen próximas a la localización del tumor primario (1-2 cm del lecho quirúrgico). La radiación se dirige de forma más directa, por lo que permite utilizar dosis superiores al tratamiento convencional en menor número de fracciones y reduciendo la duración del tratamiento. La APBI se puede realizar con haz externo o con braquiterapia, mediante el empleo de diversas técnicas como la braquiterapia intersticial multicatéter, braquiterapia intracavitaria, técnicas intraoperatorias (utilizando electrones o rayos X de 50kV) (ver apartado 1.4), radioterapia externa (radioterapia tridimensional conformada 3D-CRT, intensidad modulada IMRT, tomoterapia o protones) o implantes permanentes (27).

Como ventajas potenciales de la APBI se citan (27-29):

- Al reducir el tiempo de espera de la radioterapia se podría minimizar la recolonización del tumor y los costes del tratamiento.
- Reducir el número de visitas resulta más conveniente para las pacientes, mejora su satisfacción y su calidad de vida ya que minimiza el esfuerzo físico y psicológico asociado a la terapia y mejora la adhesión al tratamiento.
- Reduciendo el volumen de la mama tratada se atenúa la toxicidad de estructuras normales adyacentes (corazón, pulmones, nervios y tejidos blandos).

Entre los inconvenientes se incluyen:

- Una mala definición del volumen blanco y/o la dosis junto a la reducción del volumen de tratamiento podría incrementar el riesgo de recurrencia local.
- La elevada dosis de radiación por fracción podría incrementar la toxicidad a largo plazo y en función de la técnica utilizada podrían presentarse problemas con la homogeneidad de la dosis, lo que incrementaría la toxicidad o aparición de infecciones, por ejemplo, tras la inserción del catéter en la braquiterapia intracavitaria.

Entre las técnicas de radioterapia desarrolladas para APBI se encuentran (27-33):

- La **braquiterapia intersticial** de baja (LDR) o alta (HDR) dosis que reduce la duración del tratamiento de 5 semanas a unos 5-8

días. Consiste en insertar, bajo visualización directa durante la cirugía, entre 10-20 catéteres directamente en la cavidad quirúrgica y tejido adyacente. Las fuentes radioactivas se insertan temporalmente en los catéteres para irradiar el lecho del tumor y un margen de 1-2 cm. La fuente más habitual es el Iridio-192, aunque no existe consenso respecto a la dosis total, dosis por fracción o los criterios de selección de los pacientes. Debido a la naturaleza invasiva de este procedimiento, aunque de forma infrecuente se pueden producir infecciones, necrosis grasa o marcadas cicatrices, y no puede ser utilizado en tumores localizados en cavidades próximas a la axila o en áreas con limitado tejido mamario.

- La **braquiterapia intracavitaria**: representada por los dispositivos MammoSite® (aprobado por la FDA en 2002), Axxent® (aprobado por la FDA en 2006), Contura® (aprobado por la FDA en 2007) o SAVI®, simplifica el procedimiento anterior. El dispositivo más utilizado, MammoSite®, consiste en un balón inflable conectado a un doble catéter que se inserta en la cavidad quirúrgica durante la cirugía primaria (técnica abierta) o posteriormente utilizando una guía de ultrasonidos (técnica cerrada). El balón se infla y se introduce en el centro una fuente radioactiva de alta dosis (Iridio192) que libera la radiación al tejido circundante de la cavidad quirúrgica. La dosis total administrada es de 34Gy en 10 fracciones (3,4Gy por fracción), dos veces al día durante 5 días, prescrito a 1 cm desde la superficie del balón. Pueden producirse problemas con la homogeneidad de la dosis cuando la cavidad quirúrgica es extensa o presenta forma irregular, obtener peores resultados cosméticos en el tratamiento de cavidades superficiales, infecciones o seroma particularmente durante la inserción en la técnica abierta. Existe cierta incertidumbre sobre el momento óptimo de inserción ya que la información patológica no está disponible en el momento de la inserción intraoperatoria y la inserción post-operatoria es más invasiva, requiere una segunda incisión y la cavidad quirúrgica se modifica con el tiempo.
- **Radioterapia tridimensional conformada (3D-CRT)**: es una técnica de radiación de haz externo desarrollada con el objetivo de proporcionar un método de radiación parcial adyuvante que evite la necesidad de un segundo procedimiento quirúrgico invasivo o anestesia (por lo que reduce el riesgo de infección y formación de seroma) y que mejore la homogeneidad de la dosis con respecto a la braquiterapia intracavitaria. Es una técnica no invasiva que utiliza equipos

habitualmente disponibles en los servicios de radioterapia (aceleradores lineales de nueva generación). Se generan imágenes tridimensionales detalladas del tumor por lo que la radiación se aplica con mayor precisión permitiendo el uso de dosis más elevadas. El volumen blanco incluye la cavidad quirúrgica y un margen de 1,5 cm pero limitado a 5 mm de la superficie de la piel y de la interfaz pulmón-pared torácica. La dosis total habitual utilizada es de 36-38,5Gy en 10 fracciones dos veces al día durante un período de 5 días. El tratamiento se puede retrasar hasta obtener los resultados de anatomía patológica y el estado de los márgenes de resección.

- **Radioterapia de intensidad modulada (IMRT):** es una forma de radiación tridimensional (3D-CRT) que modifica la intensidad de cada haz de radiación. Con la IMRT, las técnicas rotacionales o la tomoterapia se obtiene mejor distribución de la dosis con la posible reducción de la toxicidad aguda y de la radiación administrada a la mama, corazón y pulmones.

En la tabla 4 se pueden consultar las principales características y limitaciones de las técnicas de braquiterapia y radioterapia externa desarrolladas para APBI.

Tabla 4: Características de las técnicas de radiación desarrolladas para APBI

	MBI	MammoSite®	Axxent®	Contura®	SAVI®	Electrones	Fotones
Punto prescripción	1,5-2 cm	1 cm	1 cm	1 cm	1 cm	1,5-2 cm	1,5-2 cm
Cobertura volumen blanco	Variable	Bueno Dosis prescrita 1cm de la superficie aplicador	Bueno	Bueno	Bueno	Buena	Mejor
Homogeneidad dosis	Aceptable	Aceptable	Aceptable	Aceptable	Aceptable	Aceptable	Mejor
Protección OAR	Buena	Buena	Mejor	Mejor	Mejor	Variable	Buena
Dosis piel	Mínimo	Variable	Variable	Variable	Variable	Máxima	Minima
Experiencia requerida	Alta	Media	Media	Media	Media	Mínima	Alta
Apto para varios tamaños, ubicación y forma	No apto si tejido inadecuado o próximo a axila	No apto para cavidades grandes/irregulares o en la periferia	No apto para cavidades grandes	No apto para cavidades grandes	No apto para cavidades grandes	No apta cavidades profundas en mamas de gran tamaño	Tumor superficial
Uso generalizado potencial	Aceptable	Muy bueno	Muy bueno	Muy bueno	Muy bueno	Muy bueno	Limitado
Principal inconveniente	Alta experiencia y control calidad	Necesario estricto control calidad, cavidad, forma y tamaño	Cavidad, forma y tamaño	Cavidad, forma y tamaño	Planificación tratamiento complejo	Elevada dosis piel	Costosa y neutrones secundarios

MBI: Braquiterapia intersticial multicatéter, OAR: órganos en riesgo
Fuente: Christopher F Njeh, et al. 2010 (28, 31)

Otras técnicas, como los implantes radioactivos permanentes o la ablación con radiofrecuencia se encuentran en fase de desarrollo:

- Los implantes permanentes son un procedimiento invasivo en el que se inserta una semilla radioactiva de yodo o paladio con una guía de ultrasonidos. El implante ofrece una dosis de hasta 90Gy que cubre la cavidad quirúrgica con un margen de 15 mm.
- La ablación con radiofrecuencia se realiza durante la cirugía. Una sonda se sitúa en el lecho del tumor y se calienta durante varios minutos obteniendo un área de ablación de 1 cm (30).

1.4 Radioterapia intraoperatoria

La radioterapia intraoperatoria (RIO) es una técnica que permite la administración durante la intervención quirúrgica de una única dosis de radiación ionizante directamente sobre el tumor en la cavidad quirúrgica con el objetivo de mejorar el control local de la enfermedad y disminuir la toxicidad por menor irradiación de tejidos sanos (34). Su uso se ha descrito como refuerzo o *boost* del tratamiento convencional de radiación externa, logrando un aumento de la dosis de radiación en el volumen tumoral, o como única modalidad de radioterapia en estadios limitados del cáncer de mama.

Generalmente se aplica combinada a la resección quirúrgica, quimioterapia (opcional) y radiación externa que permite aumentar los márgenes de seguridad y limitar el riesgo de recidivas marginales, ya que los márgenes aplicados con radioterapia intraoperatoria son menores. Durante los últimos 30 años se ha utilizado en Asia, Europa y América como terapia complementaria al tratamiento del cáncer, obteniendo resultados prometedores (35). En la década de los 60 se producen las primeras experiencias modernas en la Universidad de Kyoto, a la que le siguieron las experiencias de EE.UU. en los años 70-80 en la Universidad de Howard y más recientemente, en diversas instituciones europeas de Francia (1983), España y Austria (1984), Italia (1985), Alemania (1986), Bélgica (1987), Holanda (1988), Noruega y Suiza (1990) entre otras (36).

Como ya se ha comentado anteriormente, existe un interés creciente por técnicas de radioterapia como APBI, diseñadas para tratar solo la parte de la mama con mayor riesgo de recurrencia local, analizando fundamentalmente los estadios iniciales de la enfermedad. La razón de estas investigaciones se centran en que en la mayoría de las recidivas locales, en torno al 80% o superior, se producen en tejidos adyacentes al tumor primario tras cirugía

conservadora y radiación convencional (EBRT) (32, 35, 37, 38). La tolerancia del tejido mamario no permite, incluso pasados los años, un segundo ciclo completo de radioterapia sobre toda la mama tras una segunda cirugía, por lo que se investigan las dosis máximas tolerables tras cirugía conservadora (35, 38). Se considera 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, la administración de una dosis de 20Gy de RIO equivale a la administración de 40-60Gy de manera convencional (35). Cuando se combinan dosis de 45-50Gy de radiación externa convencional (EBRT) con dosis de RIO entre 10-20Gy se alcanzan mayores tasas de control local especialmente en el control de la enfermedad residual (36). Veronesi y Orecchia investigan su uso como sustituto del tratamiento convencional de radiación mediante la introducción de dosis de RIOe de 21Gy cuando el tumor presenta un tamaño inferior a 2,5 cm.

Existen dos posibilidades para su aplicación dependiendo del equipo de radiación utilizado, que influyen a su vez en el manejo del paciente durante la intervención quirúrgica (39):

1. Irradiación con transporte del paciente (aceleradores fijos no exclusivos /dedicados)
 - » En un búnquer o sala blindada de radioterapia (unidad de radioterapia): tras la cirugía y exposición del área de radiación, el paciente anestesiado es trasladado a la unidad de radioterapia. Es necesario utilizar un movilizador que permita transferir el paciente de la mesa del quirófano a la camilla del acelerador. Para la preparación del entorno se necesitan 1-2 horas (preparación del búnquer, colocación del paciente, ejecución de la RIO, retirada del aplicador y traslado del paciente fuera del búnquer, reordenación de la sala, etc.), tiempo durante el cual se suspende la terapia ambulatoria. Finalizada la RIO el paciente es nuevamente trasladado al quirófano para finalizar la intervención.
 - » En un búnquer dedicado/exclusivo: la sala de operaciones se prepara dentro del búnquer (iluminación, equipo de soporte vital, de anestesia, etc.) y el paciente se traslada unos pocos metros hasta el acelerador, que se utiliza exclusivamente para la RIO.

El uso de estos aceleradores para la RIO no requiere modificaciones estructurales o funcionales (cambios en el sistema de producción de elec-

trones, intervalo de energía o dosis), pero necesita accesorios especiales que permiten su acoplamiento a la parte distal del aplicador principal.

2. Irradiación sin transporte del paciente (aceleradores portátiles dedicados): el tratamiento se realiza en un quirófano normal (sin blindaje adicional) utilizando un acelerador portátil que se traslada hasta la mesa de operaciones para la ejecución de la RIO. Gracias a su movilidad se pueden utilizar en quirófanos adyacentes y están dotados de movimientos articulados que facilita la alineación, el acoplamiento del aplicador y proporciona todas las posiciones y ángulos de bisel necesarios para la administración del tratamiento.

Entre las técnicas recientes de radioterapia intraoperatoria con haz externo con las que se puede realizar una radiación parcial acelerada de la mama se encuentran:

- **RIO:** dispositivo miniatura portátil Intrabeam® (aprobado por la FDA en 1999) que utiliza como fuente de energía rayos X de 50kV (sistema ortovoltaje). El procedimiento, en ocasiones llamado TARGIT, consiste en realizar una lumpectomía, tras la cual y en base al tamaño de la cavidad quirúrgica se introduce un aplicador esférico (de entre 1,5 y 5 cm de diámetro). El tejido mamario remanente se sutura a su alrededor para permitir una administración uniforme y exacta de la dosis sobre toda la cavidad. A continuación se libera una única dosis de radiación, generalmente de 20Gy en un radio de 1mm de la superficie lo que se corresponde con 5-7Gy a 1cm de profundidad. La dosimetría varía en función del tamaño de aplicador, siendo el de 3,5 cm el más utilizado. Finalmente se retira el aplicador y se cierra la incisión. La duración del tratamiento puede oscilar entre 20 y 45 minutos.
- **RIOe:** dispositivo portátil Liac®, Mobetron®, Novac-7® o Elekta SL que utilizan como fuente de energía haces de electrones de 3-10MeV. El procedimiento, en ocasiones llamado ELIOT, consiste en someter a la paciente a una cuadrantectomía tras la cual se separa el tejido mamario del músculo pectoral y se introduce bajo la glándula un disco protector de plomo o aluminio que protege la pared torácica, corazón y pulmones durante la radiación. Se reconstruye temporalmente la mama mediante suturas, teniendo especial precaución de exponer correctamente el volumen blanco que incluye la cavidad quirúrgica y un margen de seguridad de 1,5-3 cm. La cavidad se mantiene abierta con la ayuda de unos separadores

metálicos para introducir el aplicador. Entre el aplicador y el tejido circundante se sitúa una gasa húmeda para absorber la energía dispersa por el borde del aplicador. Se administra una dosis de 21Gy (en el 90% de la isodosis) que se corresponde con una dosis de casi 60Gy usando el fraccionamiento convencional. El procedimiento completo se realiza en unos 15-20 minutos. A continuación se retira todo el material y se procede a la reconstrucción cosmética (40). En este caso, el músculo pectoral excluido de la radiación se podría utilizar para la reconstrucción mamaria tras mastectomía en caso de fracaso local (41).

Tabla 5: Características de las técnicas de radioterapia intraoperatoria desarrolladas para APB

	IORT/RIO (Rayos X)	IOERT/RIOe (electrones)
Punto de prescripción	2 mm	10-30 mm
Cobertura volumen blanco	Buena Dosis prescrita a 1mm del aplicador; 5-7Gy 10 mm desde aplicador	Excelente Dosis prescrita en el 90%; 80% de la dosis a 13mm (3MeV) - 24mm (9MeV)
Homogeneidad dosis	Aceptable	Mejor
Protección OAR	Muy buena	Buena (varia con la localización)
Dosis piel	Mínima (puede blindarse)	Mínima
Experiencia requerida	Alta	Muy alto
Apto varios tamaños, ubicación y forma	No apta para grandes cavidades irregulares o en la periferia de la mama	No apto para tumores cerca del plexo braquial, axila o piel
Uso generalizado potencial	Bueno	Limitado
Principal inconveniente	Poca profundidad de radiación, histología no disponible	Basado en cuadrantectomía, histología no disponible
<small>MBI: Braquiterapia intersticial multicáteter, OAR: órganos en riesgo Fuente: Christopher F Njeh, et all. 2010 (28, 31, 42)</small>		

Entre las ventajas que la radioterapia intraoperatoria con haz externo ofrece sobre la radioterapia convencional destacan (31, 43, 44):

- Permite la administración de una única dosis de radiación bajo inspección visual, directa y palpable del tumor en lugar de las técnicas basadas en la “simulación” y en la “aproximación” del área, permitiendo un tratamiento más específico.

- Al administrarse de forma única, maximiza el efecto biológico de la dosis, con una bioequivalencia entre 2 y 3 veces mayor que la dosis administrada con fraccionamiento convencional.
- Presenta mayor homogeneidad en la distribución de la dosis.
- Permite la posibilidad de excluir del campo de irradiación los tejidos sin afectación tumoral y estructuras sensibles, ya sea por desplazamiento o por protección reduciendo la dosis que reciben estas estructuras, su difusión al pulmón y corazón y evitando el riesgo de secuelas a largo plazo.
- Elimina la demora entre la cirugía y la radioterapia. Ofrece la radiación antes de que las células tumorales comiencen a diseminarse. Los tejidos durante la intervención quirúrgica presentan una gran vascularización, con metabolismo aeróbico, lo que les hace más sensibles a la acción de la radiación (efecto del oxígeno).
- Elimina el riesgo de las pérdidas geográficas en las cuales la prescripción de la dosis se administra de forma inadecuada o incompleta ya que administra la dosis directamente sobre los márgenes quirúrgicos ofreciendo una visualización precisa del lecho tumoral. Se estima que estas pérdidas se producen en el 70% de las pacientes sometidas al tratamiento convencional y pueden ser debidas a movimientos del paciente, a la inconsistencia en su planificación o a la dificultad de identificar el lecho tumoral semanas o meses tras la intervención.
- Elimina el riesgo de las pacientes que no completan el tratamiento convencional de radiación debido a los inconvenientes que representan las visitas diarias y permite irradiar al paciente sin retrasar el tratamiento quimioterápico u hormonal.
- Permite realizar cirugía oncoplástica de inmediato (44).
- Ofrece una alternativa a las pacientes en las que no está indicada la radioterapia externa (36, 40, 44-46).
- Resulta más económica ya que administra una sola dosis en lugar de 25 fracciones, requiere menos tiempo médico y de tratamiento por paciente por lo que potencialmente puede reducir los tiempos de espera (43).

- Las limitaciones de los dispositivos fijos que implicaban el transporte de la paciente durante la cirugía desde el quirófano a la sala de radiación o la necesidad de construir salas especiales se han superado gracias a los avances en la miniaturización y el desarrollo de aceleradores lineales portátiles que permiten su administración en el propio quirófano (31, 47).

Entre los inconvenientes se incluyen (27-30, 32, 34, 36, 48):

- El estado patológico final de los márgenes de resección y de los ganglios linfáticos no están disponibles en el momento de administrar el tratamiento.
- No permite una imagen de verificación de la cobertura del volumen blanco o la dosis en los órganos de riesgo.
- Incapacidad de acceso de los aplicadores a determinadas localizaciones debido al diámetro de las esferas. RIOe no es adecuada para tumores situados cerca del plexo braquial o la piel, e RIO en grandes o irregulares cavidades.
- Elevado riesgo de aparición de toxicidad tardía, como la fibrosis.
- Requiere un equipo multidisciplinar especializado, un alto nivel de conocimientos técnicos, un sistema organizativo complejo, una amplia inversión en infraestructuras y el desarrollo de un protocolo detallado.

Hasta el momento ninguna investigación ha ofrecido resultados concluyentes acerca del impacto de la radioterapia intraoperatoria en la mortalidad, morbilidad y en la calidad de vida de los enfermos, por lo que se hace necesaria una aproximación rigurosa para conocer su efectividad, seguridad e influencia sobre la calidad de vida, centrándonos exclusivamente en este trabajo en la radioterapia externa intraoperatoria (RIO, RIOe), por lo que no se analizarán otras modalidades existentes como la braquiterapia o la radioterapia sistémica.

2 Objetivos

- Evaluar la efectividad de la RIO en el tratamiento del cáncer de mama en términos de recurrencia, supervivencia, resultados cosméticos, satisfacción de las pacientes e impacto en su calidad de vida.
- Comparar la seguridad en términos de toxicidad de la radioterapia intraoperatoria frente al tratamiento radioterápico estándar.
- Establecer en qué subgrupos de pacientes con cáncer de mama se puede obtener un mayor beneficio del tratamiento con RIO.

3 Métodos

3.1 Búsqueda bibliográfica

Para dar una respuesta a los objetivos de esta revisión sistemática se ha realizado una búsqueda desde enero de 2000 hasta enero de 2013 en las siguientes bases de datos bibliográficas:

- Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas: *CRD (Centre for Reviews and Dissemination)* que incluye, *HTA (Health Technology Assessment)*, *DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness)* y *NHS EED (Economic Evaluation Database del National Health Service)* y la Biblioteca Cochrane Plus.
- Bases de datos generales: Medline, Embase, ISI Web of Knowledge (*Institute for Scientific Information*) e IME (Índice Médico Español).
- Bases de datos de proyectos de investigación en curso: *Clinical Trials Registry (US. National Institutes of Health)*, *International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)*, *Current Controlled Trials (CCT)*.

Se elaboraron estrategias de búsqueda concretas, utilizando combinaciones específicas para cada base de datos de descriptores (MeSH) y de términos libres para suplir las posibles deficiencias en la indexación de los artículos. Los términos principalmente utilizados fueron “*intraoperative*”, “*radiotherapy*”, “*IORT*” o “*breast neoplasm*”, entre otros. La estrategia de búsqueda utilizada en cada base de datos puede ser consultada en el anexo C.

Se utilizó un gestor de referencias bibliográficas (EndNote, versión X4) en el que se volcó el resultado de las búsquedas con el objetivo de eliminar los duplicados y facilitar la gestión documental. Tras la lectura de los resúmenes de los artículos resultantes de la búsqueda se procedió a la selección de los estudios incluidos y posteriormente a la revisión manual de la bibliografía referida en los mismos.

Todo este proceso se completó mediante una búsqueda general en internet, en páginas de calidad (organizaciones, sociedades científicas...), así como en las diferentes agencias de evaluación de tecnologías sanitarias pertenecientes a la red INAHTA, con el fin de completar el proceso de búsqueda y aportar otra información de interés.

3.2 Criterios de selección de los estudios

La selección de los artículos se realizó de acuerdo con unos criterios de selección previamente establecidos por dos investigadores de manera independiente. Se realizó una lectura de los resúmenes y se seleccionaron los artículos en función de los criterios de inclusión y exclusión que se detallan a continuación (tabla 6). La inclusión definitiva de los artículos fue consensuada por ambos investigadores. En el caso de artículos correspondientes a una misma serie de casos a la que se fuesen añadiendo pacientes, se consideró aquella publicación más reciente o completa, excluyéndose las anteriores.

Tabla 6: Criterios de inclusión y exclusión de los estudios

Aspecto	Criterios de inclusión/exclusión
Diseño del estudio	Criterios de inclusión: revisiones sistemáticas, meta-análisis, ensayos clínicos, estudios de cohortes en los que se compare la RIO con el tratamiento estándar (cirugía conservadora seguida de radioterapia sobre toda la mama tratada durante 5-6 semanas de WBRT y un refuerzo adicional sobre el lecho del tumor durante 1-2 semanas) o en los que se compare diferentes aplicaciones de RIO (refuerzo vs terapia individual), estudios de casos y controles y series de casos. Criterios de exclusión: estudios de un sólo caso, revisiones narrativas, cartas al director, editoriales, comentarios, estudios con un sólo caso y comunicaciones a congresos.
Tamaño de muestra	Mínimo 30 pacientes tratados con RIO independientemente de su diseño.
Características de los pacientes	Criterios de inclusión: pacientes adultos con cáncer de mama en cualquier estadio, sometidos a radioterapia intraoperatoria en el acto quirúrgico como refuerzo o sustituto de la radioterapia post-operatoria tras la cirugía. Criterios de exclusión: pacientes sometidos a RIO para tumores diferentes al de mama.
Tipo de intervención	Criterios de inclusión: radioterapia intraoperatoria con haz de electrones (Intraoperative Electron Radiation Therapy, IOERT) o rayos X (Intraoperative Radiation Therapy, IORT, RIO). Criterios de exclusión: radiación de fuentes internas o braquiterapia (HDR-IORT).
Medida de resultados	Criterios de inclusión: mortalidad, morbilidad o la calidad de vida de los pacientes sometidos a RIO, medidas como supervivencia, control recurrencias local o a distancia, toxicidad a corto, medio y largo plazo, complicaciones o mediante el uso de escalas específicas. Criterios de exclusión: estudios que valoren aspectos no relacionados con la mortalidad, morbilidad o la calidad de vida, estudios en cuya finalidad sea el cálculo de la dosis efectiva de RIO o resultados técnicos (ausencia de resultados clínicos o relacionados con los pacientes).
Tiempo de seguimiento	Período de seguimiento medio o mediano de 3 meses desde que se administró el tratamiento (RIO).
Momento de aplicación de la terapia	Estudios en los que la administración de la RIO en la mayoría de los pacientes sea posterior al año 2000.
Idioma	Castellano, inglés, francés, italiano y portugués.
Unidad de estudio	Estudios realizados exclusivamente en humanos.

Fuente: elaboración propia

3.3 Extracción de datos

Los datos relevantes de los estudios incluidos fueron extraídos de manera uniforme e incluidos rigurosamente en tablas de evidencia diseñadas específicamente que recogen información sobre las características generales de los estudios, de los pacientes y de la radioterapia (anexos H, I).

3.4 Evaluación de la calidad

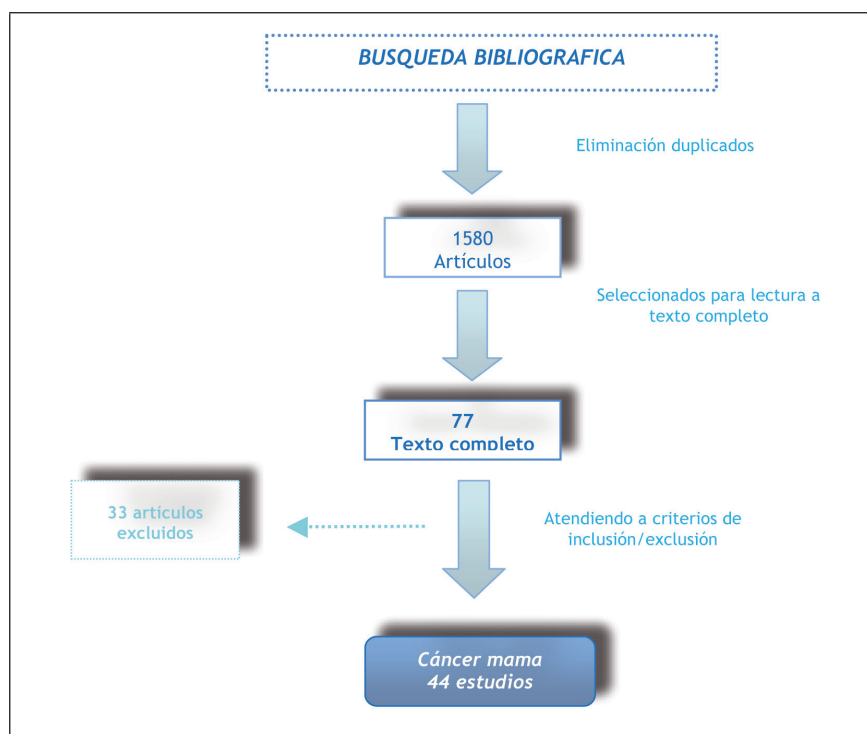
Para valorar la calidad de la evidencia científica de los estudios incluidos se utilizó la escala de gradación del *National Health and Medical Research Council* de Australia (NHMRC) (anexo D).

4 Resultados

4.1 Búsqueda bibliográfica

Tras la búsqueda bibliográfica fueron localizadas 2974 referencias bibliográficas que, una vez eliminados los duplicados, se redujeron a 1580. Tras la lectura de los resúmenes se seleccionaron 77 estudios para su lectura a texto completo, de los que únicamente 44 cumplieron los criterios de inclusión/exclusión descritos previamente (figura 3).

Figura 3: Resultados de la búsqueda bibliográfica en cáncer de mama



Se realizó una lectura crítica de los estudios seleccionados así como la revisión de la bibliografía citada en los mismos, recogiendo en tablas de evidencia los resultados más relevantes (anexos H,I). Los artículos excluidos y los motivos de su exclusión pueden consultarse en el anexo J.

Los diseños de los estudios recuperados fueron: revisión sistemática (1), metanálisis (1), ensayo clínico (1), series comparadas (9) y series de casos (32).

Con el objetivo de aportar mayor robustez estadística, ambos investigadores decidieron de manera consensuada excluir las series de casos de tamaño muestral inferior a 150 pacientes debido al elevado número de resultados recuperados y a la baja calidad de la evidencia que aportan dichos estudios (anexo F). De esta manera, se incluyeron definitivamente once series de casos.

4.2 Resultados de revisiones sistemáticas y metanálisis

Se recuperó una revisión sistemática realizada por el *National Breast Cancer Centre* (NBCC) en 2006 que consistió en la actualización de una revisión anterior (45). Se evaluó la eficacia y seguridad de la RIO como único método de radioterapia adyuvante o como refuerzo al tratamiento estándar únicamente en el cáncer de mama de estadio inicial. Se incluyeron 2 estudios comparativos que valoraban la RIO como *boost* o refuerzo (nivel evidencia III-3 y III-2 escala NHMRC), 2 series de casos que analizaron la RIO como único método de radioterapia (nivel evidencia IV) y otras 3 series de casos que valoraron la RIO como refuerzo (nivel evidencia IV). Todos estos estudios fueron recuperados en nuestra búsqueda y valorados individualmente en este documento, ya que sus autores consideran que debido a las diferencias existentes en cuanto al nivel de evidencia, tipo de intervención y método de tratamiento, la comparación de los resultados sería de escaso rigor metodológico (49). Los estudios incluidos en dicha revisión pueden consultarse en el anexo E.

Debido a las importantes limitaciones que presentaba el metanálisis recuperado como deficiencias en los criterios de selección de pacientes de los estudios incluidos, técnicas de APBI utilizadas, estando dos de ellas actualmente obsoletas, definición del volumen blanco o período de seguimiento variable entre 4 y 8 años, ambos investigadores decidieron de forma consensuada su exclusión (50).

4.3 Características de los estudios

Globalmente, un ECA y doce estudios analizaron la utilización de la RIO como única modalidad de radioterapia tras la cirugía y 8 estudios como refuerzo del tratamiento convencional de radiación externa de toda la mama (WBRT o EBRT), utilizando todos los estudios dispositivos portátiles de radiación (Intrabeam®, Mobetron®, Novac7®, etc.). En algunos artículos se observó duplicidad de datos aunque cada población se consideró una sola vez utilizando el estudio que aportaba información más actual y completa, como en el caso de Vaidya, cuyos estudios se consideraron como uno solo (51, 52).

4.3.1 RIO como refuerzo del tratamiento convencional de radiación

Fue evaluada por 3 series de casos comparadas (53-55) y 5 series de casos (52, 56-59). La mayoría de los estudios analizaron la eficacia y seguridad de la técnica en términos de recurrencia, supervivencia, toxicidad o resultados cosméticos.

En cuanto al tamaño muestral, destaca el estudio de Fastner (59) con más de 1000 pacientes, oscilando el resto entre 114 y 319 pacientes elegibles, siendo el total de pacientes incluidas de 2310 (tabla 7).

El período de seguimiento mediano varió mayoritariamente entre 2 y 5 años, excepto en los estudios de Kraus-Tiefenbacher e Ivaldi que fue inferior a 1 año (54, 55, 58). Mencionar que Kraus-Tiefenbacher analiza específicamente la aparición de seroma durante los primeros días tras la intervención (54) y la toxicidad aguda (55), por lo que sus periodos de seguimiento son menores.

Uno de los criterios de inclusión fue que la mayoría de las pacientes fuesen tratadas a partir del año 2000 con el fin de evitar tecnologías obsoletas que podrían infraestimar los resultados y evaluar dispositivos más recientes. En este sentido tres estudios iniciaron el tratamiento de sus pacientes en 2002 (55-57) y el resto entre 2004 (58) y 2006 (53). Los estudios de Vaidya y Fastner incluyeron pacientes tratadas a partir de 1998. En el primer caso 24 de 299 pacientes fueron tratadas entre 1998-2000 y en el segundo caso se analiza una muestra de más de 1000 pacientes (51, 52, 59).

Se observaron ciertas diferencias en cuanto a la dosis de radiación administrada y el dispositivo utilizado. Cinco estudios usan el mismo dispositivo de emisión de rayos X de baja energía (50kV) (52, 54-57), dos diferentes dispositivos de emisión de electrones (53, 58) y uno, utiliza la

emisión de electrones pero no especifica el dispositivo (59). Globalmente, la dosis total administrada fue similar en todos los estudios apreciándose que la emisión de rayos X emplea mayor refuerzo intraoperatorio y menor radiación posterior sobre toda la mama (20Gy RIO+45-50Gy WBRT vs 10-12Gy RIOe+50-54Gy WBRT).

Tabla 7: Características de los estudios que evalúan RIO como refuerzo a WBRT

Estudio Reclutam.	Pacientes elegibles (incluidos)	Edad media (años)	Estadio Tumor, Grado Diámetro (cm), Ganglios	Seguimiento (mediana)	Dosis de radiación
Piroth 2012 (53) 2006-2008	N=114 (53)	RIO=58 WBRT=57	T1-2, Grado 1-3 ND N0/+	27 meses	Intervención (20 pac) RIOe 10Gy + WBRT 50,4Gy Control (33 pac): WBRT 10,8Gy + WBRT 50,4Gy
Krauss- Tiefenbacher 2010 (54) 2005-2007	N=157 (157)	RIO=63,3 WBRT=63,8	ND <2 cm ND	35 días	Intervención (71 pac): RIO 20Gy + WBRT (ND) Control (86 pac): WBRT 10Gy + WBRT50Gy
Krauss- Tiefenbacher 2006 (55) 2002-2005	N=137 (137)	RIO=63 WBRT=56	Tis, T1-2, Grado 1-3 ≤4 cm N0-3	6 meses	Intervención (84 pac): RIO 20Gy + WBRT46Gy Control (53 pac): WBRT 50-66 Gy
Fastner 2013 (59) 1998-2009	N=1235 (1109)	ND	T1-3, grado 1-3 ND N0-3	72,4 meses	Intervención: RIOe 10Gy + WBRT 50-54Gy
Vaidya 2011 (51, 52) 1998-2005	N=319 (299)	57 *	T1-3 <4 cm N0/+	60,5 meses	Intervención: RIO 20Gy + WBRT45-50Gy
Blank 2010 (56) 2002-2008	N=311 (197)	61,8 *	T1-2, Grado 1-3 ND N0-2	37 meses	Intervención: RIO 20Gy + WBRT 46-50Gy
Wenz 2010 (57) 2002-2007	N=247 (154)	63 *	T1-2 ND N0/+	34 meses	Intervención: RIO 20Gy + WBRT 46-50 Gy
Ivaldi 2008 (58) 2004-2007	N=211 (204)	41 *	T1-2, grado 1-3 ≤5 cm N0-1	11 meses	Intervención: RIOe 12Gy + WBRT 37,5Gy

RIO: radioterapia intraoperatoria (rayos X); RIOe: radioterapia intraoperatoria con electrones; WBRT: radiación externa de toda la mama; DCIS: carcinoma ductal in situ; ND: no detalla
NOTA: los estudios seleccionados (*) indicaron la mediana de edad

Con respecto a las características de las pacientes, un estudio no estableció restricciones en cuanto a la edad, tipo de tumor, grado o afectación de los ganglios linfáticos (51, 52). En los restantes estudios se analizaron pacientes de 30 o más años, con tumores invasivos de estadios iniciales (principalmente T1-2, N0-1) y de tamaño ≤ 5 cm de diámetro adecuadas para cirugía conservadora. Solo en un estudio se limitó la edad analizando exclusivamente mujeres pre menopáusicas de 49 o menos años (58), y en tres estudios se incluyó un pequeño porcentaje de tumores in situ (1,2%, 2% y 8,2%)(54, 58, 59). En cuanto a los criterios de exclusión, en un estudio se descartaron específicamente pacientes con tumores T4, multicéntricos, la presencia de enfermedad psiquiátrica, del tejido conectivo, embarazo o lactancia (58) y en otro caso se descartó la localización del tumor próxima a la piel (53).

En dos estudios no se realiza ninguna declaración de conflicto de interés (55, 59), en cuatro los autores declaran que no existen (53, 54, 56, 58) y en el resto se presume un posible conflicto debido a la vinculación con empresas privadas (52, 57).

4.3.2 RIO como única modalidad de radioterapia

Un ECA y doce estudios analizaron la utilización de la RIO como sustituto del tratamiento convencional de radiación de toda la mama. La mitad de los estudios fueron series de casos comparadas y la otra mitad series de casos.

El ECA, denominado TARGIT-A, es un ensayo de fase 3, prospectivo, aleatorizado y no enmascarado (abierto), que se inició en marzo del 2000 y en el que participaron 28 centros de 9 países (RU, Alemania, Dinamarca, Australia, Italia, EE.UU., Polonia, Suiza y Canadá). Se incluyeron mujeres de edad ≥ 45 años, con carcinoma ductal invasivo $< 3,5$ cm, sin invasión linfovascular, unifocal y operable. A cada centro participante se le permitió establecer criterios de inclusión más estrictos que los del protocolo básico y establecer políticas locales para administrar radioterapia externa (40-56Gy con/sin refuerzo de 10-16Gy) en ambos brazos. Se aleatorizaron más de 2000 mujeres, con una proporción 1:1, para recibir una única dosis de RIO en el lecho del tumor o radiación externa (WBRT) en toda la mama. El 89% de las pacientes asignadas al grupo intervención (brazo A) recibió únicamente RIO y el 14% una dosis adicional reducida de WBRT (sin refuerzo) debido a la presencia de factores de riesgo hallados en el examen patológico (invasión linfovascular o ganglios positivos), y el 92% de las pacientes destinadas al grupo control (brazo B) recibió el tratamiento asignado. Todos los análisis se realizaron por intención de tratar (60, 61).

Cinco de los estudios recuperados aportan datos sobre la calidad de vida, el dolor persistente, los cambios estructurales (complicaciones post-operatorias) o la toxicidad a largo plazo de subgrupos de pacientes pertenecientes al ensayo TARGIT-A (62-66), comparando dos de ellos los resultados de estos subgrupos con los obtenidos tras el tratamiento, en el mismo centro, de una serie de pacientes control (62, 64). Las características generales de estos estudios se resumen la tabla 8. El tamaño muestral fue superior a 230 pacientes excepto los estudios de Engel (65) y Rivera (66) que no superaron los 50, y únicamente un estudio realiza un seguimiento medio inferior a los dos años (63), oscilando el resto entre los 3 y 4 años.

Tabla 8: Características del ensayo TARGIT-A y de los estudios relacionados

Estudio Reclutam.	Pacientes elegibles (incluidos)	Edad media (años)	Seguimiento (medio)	Estadio Tumor, Tamaño (cm), Ganglios	Dosis de radiación
ECA: Targit-A 2010 (60) 2000-2010	Intervención: 1113 (996) Control: 1119 (1025)	63	24 meses*	T1-2 <3,5 cm N0-3	Intervención (Brazo A): -RIO 20Gy (854/996) -RIO 20Gy+WBRT 46-50Gy (142/996) Control (Brazo B): -WBRT 40-56Gy con/sin WBRT 10-16Gy (1025/1025)
Engel 2013 (65) 2002-2006	N _{TARGIT-A} = 51 (48)	65 (Brazo A) 63 (Brazo B)	51,6 meses	T1 DCIS	Grupo TARGIT-A: Intervención Brazo A -RIO 20Gy (17 pac) -RIO 20Gy+WBRT 46-50Gy (10 pac) Control Brazo B: -WBRT 40-56Gy (21 pac)
Welzel 2013 (62) 2002-2009	N=279 (230)	64,7 (Targit-A) 56,3 (Control)	32,1 meses (TARGIT-A) 39,1 meses (Control)	<2 cm N0-1	Grupo TARGIT-A: (87/123) Intervención Bazo A: -RIO 20Gy (25 pac) -RIO 20Gy+WBRT 40-56Gy (16 pac) Control Brazo B: -WBRT 40-56Gy (46 pac) Controles (143/156): -RIO 20Gy+WBRT46Gy (90 pac) -WBRT50Gy+WBRT16Gy (53 pac)
Andersen 2012 (63) 2007-2010	N _{TARGIT-A} = 281 (238)	65	17,22 meses	T1 N0, N1	RIO 20 Gy (126 pac) WBRT 40-56Gy (112 pac)
Rivera 2012 (66) 2005-2009	N _{TARGIT-A} = 49 (30)	59 (Brazo A) 57 (Brazo B)	48 meses (total)	Brazo A: 15 mm (media) Brazo B: 16 mm (media)	RIO 20 Gy (14 pac) WBRT 40-56 Gy (16 pac)
Sperk 2012 (64) 2002-2008	N=305	64 (Brazo A) 69 (Brazo B) 62 (Control)	40 meses* (Brazo A) 42 meses* (Brazo B) 52 meses* (Control)	T1-2 <3,5 cm N0-1	Grupo TARGIT-A (109): Intervención Brazo A: -RIO 20Gy (34 pac) -RIO 20Gy+WBRT 46-50Gy (20pac) Control Brazo B: -WBRT 40-56Gy (55pac) Controles (196): -RIO 20Gy+WBRT46-50Gy
RIO: radioterapia intraoperatoria; WBRT: radioterapia externa convencional (*): seguimiento mediano NOTA: las variables seleccionadas no descritas en la tabla no fueron detalladas en los estudios.					

En 2 estudios los autores declararon la inexistencia conflictos de interés (60, 61, 63), en otros dos no se hace declaración alguna (65, 66) y en los dos restantes se presume un posible conflicto debido a la vinculación con empresas privadas (62, 64).

Los siete estudios restantes, 3 series de casos y 4 series comparadas, analizan la seguridad del procedimiento en términos de resultados cosméticos o complicaciones post-operatorias como necrosis grasa, infección o edema, centrándose uno de ellos en la aparición de fibrosis pulmonar inducida por radioterapia (67). Resultados de eficacia en términos de recurrencia y mortalidad se analizaron en 5 estudios (68-72).

En cuanto al tamaño muestral, destacan los estudios de Petit (72) y Veronesi (71) con 1001 y 1822 pacientes, respectivamente, oscilando el resto entre 60 y 226, con un total de 3473 pacientes evaluadas. Respecto a este criterio se hizo una excepción, incluyendo una serie de casos de tamaño muestral inferior a 200 por ser el único que analizaba mujeres con cáncer de mama inicial sometidas a cirugía conservadora e RIO y radiadas previamente para tratamiento de linfoma Hodgkin y no Hodgkin (70). El menor período de seguimiento fue de 1 año (67) y el mayor de casi 4,5 años (70).

En todos los estudios el tratamiento de las pacientes fue posterior al año 2000, evitando las limitaciones de los dispositivos más antiguos, con 3 estudios que inician el tratamiento de forma posterior al 2005. Los dispositivos utilizados fueron diversos aunque todos ellos utilizaron la misma fuente de energía (emisión de electrones). La dosis total de radiación administrada en la mama fue coincidente en todos los casos (67-71, 73), salvo el estudio de Petit donde se radia el complejo areola-pezones con una dosis menor (72).

La edad de inclusión de las pacientes fue igual o superior a los 45 años en la mayoría de los casos, salvo dos estudios que seleccionan pacientes algo más jóvenes (69, 72). La mitad de los estudios analizan estadios iniciales T1-3, grado 1-3 y en el resto no se menciona. El tamaño del tumor no supera los 5 cm en ningún estudio. Los criterios de exclusión se especifican únicamente en 3 estudios, entre los que se incluyen tumores multifocales, metástasis en 4 o más ganglios axilares, márgenes positivos o carcinoma ductal in situ (68, 69, 72).

Tabla 9: Características de los estudios que evalúan la RIO como radioterapia única

Estudio Reclutam.	Pacientes elegibles (incluidos)	Edad media (años)	Estadio Tumor, Diámetro (cm), Ganglios	Seguimiento (mediano)	Dosis de radiación
Zhou 2012 (69) 2007-2011	N=143 (143)	ND	No indica ≤2,5 cm N0-1	32 meses	Intervención (72 pac): RIO 20-21 Gy (66/72) RIO 19-20Gy (6/72) Control (71 pac): WBRT 50Gy + 10Gy
Carvalho 2011 (73) 2004-2007	N=60 (60)	64,1 (ELIOT) 54,3 (RT)	No indica ≤3 cm No indica	24 meses	Intervención (30 pac): ELIOT 21 Gy Control (30 pac): WBRT 50Gy+10 WBRT
Rampinelli 2011 (67) 2005-2006	N=178 (178)	62,4	No indica Diámetro <2,5 cm No indica	12 meses	Intervención (95): ELIOT 21Gy Control (83 pac): WBRT 50Gy+10Gy
Petit 2009 (72) 2002-2007	N=1171 EIO (1001) NSM	46	Tis, T1-3 No indica N0-≥4	20 meses	Intervención (800 pac) RIOe 16Gy Control (201 pac): Retraso radiación RIOe 16 Gy
Maluta 2012 (68) 2006-2009	N=226 (226)	63	Grado 1-3 <5 cm N0-2	46 meses **	21Gy (226 pac)
Intra 2011 (70) 2000-2010	N=43 (43) * EIO	46	T1-2, Grado 1-3 Mediana 1,5 cm	52 meses	ELIOT 21 Gy (43 pac)
Veronesi 2010 (71) 2000-2008	N=2792 (1822)	58	Grado 1-3 ≤5 cm N0-3+	36,1 meses **	ELIOT 21Gy (1800 pac) ELIOT 16-19Gy (22 pac)

*Pacientes previamente radiadas en linfoma Hodgkin y no-Hodgkin que desarrollan cáncer de mama, sometidas a cirugía conservadora y RIO.
**Periodo de seguimiento medio
EIO: Instituto Europeo de Oncología; NSM: Nipple sparing mastectomy (mastectomía modificada complejo areola-pezones); RIO: radioterapia intraoperatoria (rayos X); RIOe-ELIOT: radioterapia intraoperatoria con electrones.

Tres estudios declararon no presentar ningún conflicto de interés (67, 68, 73) y otros 3 recibieron alguna financiación de empresas privadas (70-72). En 1 estudio no se hizo ningún tipo de declaración (69).

4.4 Eficacia: recurrencia y supervivencia

4.4.1 RIO como refuerzo

En cinco estudios se analizó la aparición de recurrencias en la mama tratada después de un intervalo libre de enfermedad, desglosándose en recurrencia ipsilateral (IBRT) o metástasis a distancia. Las recurrencias se describen como locales (próximas a la localización del tumor primario, como máximo a 2 cm de la cavidad), distantes (en otro cuadrante de la mama, a más de 2 cm

del lecho quirúrgico) y regionales (en la pared torácica y afectando ganglios linfáticos axilares, supraclaviculares o mamarios internos). La metástasis distante se define como la aparición de recurrencias en órganos o estructuras distantes (hueso, cerebro o pulmón entre otros).

La presentación de los resultados fue bastante homogénea entre los estudios, detallando en todos ellos el lugar de presentación de las recidivas. De forma global, la aparición de recurrencias en la mama tratada a los 5 años fue baja, entre el 1,3% y el 6,5%, proporcionando un control local superior al 95%. En cuanto a su localización, aproximadamente la mitad se presentan cerca de la cavidad del tumor primario (recurrencia local), no superando en ningún caso el 3% a los 5 años (52, 56, 57). Dos estudios relatan la aparición de recurrencias regionales en dos pacientes, mostrando una incidencia inferior al 1% a 5 años (57, 58), y analizando la influencia de la edad, un estudio indica que la mitad del total de las recidivas producidas en la mama tratada se presentaron en mujeres menores de 50 años que representaban el 40% de la población de estudio (52). Las metástasis distantes oscilaron entre el 1,7% y el 5,5% a 5 años, destacando Fastner con una incidencia cercana al 10% a los 6 años (59).

Las tasas de supervivencia global y libre de enfermedad se recogen tan sólo en tres estudios (56, 57, 59), indicándose los resultados para 5 y 7 años (tabla 10). De forma similar, sólo tres estudios (51, 52, 57, 59) aportan datos sobre mortalidad mostrando resultados a 5 y 7 años entre el 3,5% y el 9,5%. Vaidya (51) y Fastner (59) describen las causas de los fallecimientos indicando que, el 50% y el 44% de la mortalidad hallada se debió a metástasis del cáncer de mama.

Tabla 10: Resultados de recurrencia, metástasis, supervivencia y mortalidad

Autor	Recurrencia	Metástasis	Supervivencia	Mortalidad
Fastner (59)	1,5% a 7 años (16/1109)	9,9% (110/1109)	SG:91,4% a 7 años SLE: 88,6% a 7 años	Total: 9,5% (106/1109) Específica: 4,3% (47/1109)
Vaidya (52) (51)	1,73% a 5 años (8 /299)	1,7% (5/299)	No indica	Total: 3,4% (10/299) Específica: 1,7% (5/299) Otras causas: 1,7% (5/299)
Blank (56)	6,5% a 5 años (13/197)	5,5% (11/197)	SG:91,3% a 5 años SLE: 81,0% a 5 años	No indica
Wenz (57)	1,3% a 5 años (2/154)	5,2% (8/154)	SG:87% a 5 años SLE: 98,5% a 5 años	Total: 6,5% (10/154)
Ivaldi (58)	1% a 1 año (2/204)	1,45% (3/204)	No indica	No indica

SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad.

4.4.2 RIO como modalidad única de tratamiento

El análisis de aparición de recidivas se realizó en el ensayo TARGIT-A (60), 2 series comparadas (69, 72) y 3 series de casos (68, 70), describiéndose como recurrencia local, regional o metástasis distante.

Se observaron pequeñas diferencias entre los estudios a la hora de definir los resultados y grandes variaciones en el seguimiento. En un caso se muestran conjuntamente las recurrencias producidas a nivel local y regional (72) y en otros casos se habla de recurrencia contralateral u otras además de las mencionadas anteriormente (64, 71), oscilando el seguimiento entre 10 y 1,9 años.

Globalmente la incidencia de recidivas en la mama tratada osciló entre el 7% a 10 años y del 1,1% al 9% a los 4 años (tabla 11), localizándose mayoritariamente a nivel local. El ECA y los estudios de diseño comparativo obtienen una proporción de recidivas tras la RIO mayor a la del tratamiento convencional, sin obtener diferencias significativas a 4 años el análisis Kaplan-Meier realizado en el ensayo clínico (1,20% intervención IC95%: 0,53-2,71 vs 0,95% control IC95%: 0,39-2,31; p=0,41) (60, 61).

Con respecto a la incidencia de metástasis, el estudio con mayor seguimiento (10 años) (71) muestra la menor incidencia de todos los estudios, de casi la mitad. Los estudios de diseño comparativo muestran incidencias similares con ambos tratamientos que no superan el 4% a 2,5 años de seguimiento (69, 72). El ensayo TARGIT-A no detalla estos resultados,

pero al comparar un grupo de estas pacientes con la administración de un refuerzo de RIO (controles) indican mayor metástasis tras la administración del refuerzo (64).

Únicamente Veronesi aporta resultados sobre supervivencia global y libre de enfermedad, mostrando a 10 años cifras próximas al 90% y 95% respectivamente (71). El ensayo TARGIT-A no recoge estos resultados, pero el análisis de un subgrupo de pacientes del ensayo indica mayor supervivencia global a 3 años con la administración única de la RIO (64).

Tabla 11: Resultados de recurrencia, metástasis, supervivencia y mortalidad

Autor	Recurrencia	Metástasis	Supervivencia	Mortalidad
Veronesi(71) Orecchia 2008	7,5% a 10 años (136/1800)	1,4% (26/1800)	SG: 89,7% a 10 años SLE: 94,6% a 10 años	Total: 2,2% (40) Específica: 1,5% (28) Otras: 0,7% (12)
Intra (70)	9% a 4,3 años (4/43)	7% a 4,3 años (3/43)	---	Total: 9% (4/43) Específica: 7% (3/43) Otras : 2,3% (1/43)
Vaidya (60) ECA:TARGIT-A	1,1% a 4 años Intervención:1,22% (11/901) Control: 0,98% (9/911)	---	---	---
Sperk * (64)	TARGIT-A: 0,9% a 3,5 años (1/109) (0% RIO vs 0,9% WBRT) (0/54) vs (1/55) Control:6,1% a 4,3 años (12/196)	TARGIT-A: 2,75% (3/109) (3,7% RIO vs 1,8% WBRT) (2/54) vs (1/55) Control: 6,6% (16/196)	SG a 3 años: TARGIT: 100% (109) Control: 93% (196)	---
Zhou (69)	2,09% a 2,5 años RIO: 2,78% (2/72 pac) Control: 1,41% (1/71pac)	2,79% a 2,5 años RIO: 2,78% (2/72) Control: 2,82% (2/71)	---	RIO: 1,39% (1/72) Control: 0%
Petit (72)	1,4% a 2,5 años ELIOT 1,6% (13/800) RT 0,5% (1/201)	3,6% (36/1001) ELIOT 3,5% (28/800) RT 4% (8/201)	---	Total: 0,4%(4/1001) ELIOT: 0,5% (4/800) RT: 0%
Maluta (68)	0,4% 1,9 años (1/226)	0%	---	0%

*analiza el 5,4% de pacientes del ensayo TARGIT-A, el tratamiento del grupo control fue de 20Gy RIO + 46-50Gy WBRT; pac: paciente; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad

La mortalidad total fue en general baja. Se investiga en 5 estudios y no supera el 9% a 4 años (68-72). La mortalidad específica de la enfermedad se analiza en dos estudios, mostrando a 3 y 4 años resultados del 1,5% y 7% respectivamente, lo que representa en ambos casos más del 50% de la mortalidad total (70, 71). Los dos estudios de diseño comparativo muestran resultados similares, indicando mayor mortalidad entre las pacientes sometidas a RIO (69, 72).

4.5 Resultados de toxicidad, complicaciones

4.5.1 Toxicidad aguda

Seis autores manifiestan en sus estudios datos de toxicidad aguda inducida por radiación; dos de ellos administran un refuerzo de RIO (54, 55, 58) y cuatro como monoterapia (68-71), observándose cierta diversidad sobre la clasificación utilizada: CTC/EORTC (55, 68), RTOG/EORTC (70, 71) o SOMA-LENT (58). Un estudio no especifica la escala utilizada (68).

- RIO como refuerzo

Kraus (55) informa sobre la morbilidad perioperatoria (1 mes) y postoperatoria a corto plazo (2-6 meses) (tabla 12). En general indica una toxicidad aguda media, similar con ambos tratamientos y sin complicaciones agudas de grado III-IV o necrosis en la piel. Al mes de seguimiento, las pacientes tratadas de manera convencional no presentan ninguna complicación, y las tratadas con un refuerzo de RIO presentan una toxicidad aguda que oscila entre el 4% y el 14%, en la mayoría de los casos de escasa importancia (eritema ocasional) que disminuye con el tiempo (hematoseroma) o desaparece con tratamiento antibiótico (mastitis). La toxicidad aguda en la piel disminuye cerca de un 20% al mes, siendo en general de escasa importancia (grado I) y, al comparar la toxicidad del área que recibe la sobreimpresión con la desarrollada en otros cuadrantes de la mama, el área de refuerzo presenta menos complicaciones (grado 1-3) (58). A los 6 meses, la complicación más frecuente fue la induración palpable del lecho tumoral, similar en ambos grupos (15%). Con el tratamiento convencional se produce más eritema ocasional, induración de la mama y edema (12-14% vs 1-3% RIO) y con la RIO más mastitis y hematoseroma (0% vs 1-3% RIO) (55). A pesar de las diferencias observadas no se encontraron diferencias significativas con respecto a la edad, estadio, intervalo de tiempo entre cirugía-WBRT y tratamiento adyuvante (55). La formación de seroma obtuvo incidencias similares con ambos tratamientos al mes de seguimiento (tabla 12), precisando el tratamiento convencional mayor número de punciones (4% vs 11%). Al realizar un análisis cuantitativo (tomografía, CT), con la RIO se producen más seromas y de mayor volumen (33,7 mL vs 18,8 mL, $p < 0,001$), y revela la presencia de seroma no palpable clínicamente en más pacientes tratadas con RIO (58% RIO vs 20% WBRT) (54).

Tabla 12: Toxicidad aguda de la RIO+WBRT vs WBRT

	1 mes		2 meses		4-6 meses	
	RIO+WBRT	WBRT	RIO+WBRT	WBRT	RIO+WBRT	WBRT
Seroma (54)	23% palpable 81% CT	22% pal 52% CT	---		---	
Toxicidad piel (58)	GI: 60% GII: 17% GIII: 2,3%		---		---	
Induración palpable (55)	5% (4)	0%	10% (8)	4% (2)	14% (12)	15% (8)
Eritema persistente (grado II) (55)	0%	0%	16% (13)	36% (19)	0%	0%
Edema palpable (55)	0%	0%	2% (2)	11% (6)	1% (1)	14% (7)
Mastitis (55)	4% (3)	0%	0%	0%	3% (2)	0%

CT: tomografía

- RIO como monoterapia

La toxicidad aguda de los estudios que analizan el uso de la RIO como monoterapia fue en general baja, mostrando los resultados entre el primer y séptimo día tras la intervención (70) y al mes de seguimiento (tabla 13) (69, 71).

La toxicidad aguda de un grupo de mujeres previamente radiadas para el tratamiento de linfoma Hodgkin y no Hodgkin obtuvo incidencias similares en los primeros 7 días (tabla 13) (70). Al mes de seguimiento las menores incidencias se observan en el estudio de Maluta (68) donde la complicación más frecuente fue el hematoma (6/226) y el resto de complicaciones no superaron el 1,5%, siendo en todos los casos de menor importancia (grado 1) (68). En el estudio de Zhou (69) no se producen infecciones o hematomas, y al comparar el tratamiento convencional con la RIO observa más complicaciones tras la RIO. Veronesi define la liponecrosis como la acumulación de fluido marrón y eritema en la piel que se soluciona con simples cuidados, obteniendo la incidencia más alta de todos los estudios e indicando que parece ser más frecuente en las mujeres con mayor proporción de tejido graso en la mama (71).

Tabla 13: Toxicidad aguda de la RIO

	Hematoma agudo		Infección		Seroma	Fibrosis	Necrosis		Dolor	Edema	
1-7 días (70)	4,6%		2,3%		11,6%	---	---		---	---	
1 mes (68)	2,6% (6)		0,44% (1)		---	0,88% (2)	0%		1,32% (3)	1,32% (3)	
1 mes (69)	RIO 0%	WBRT 0%	RIO 0%	WBRT 0%	---	---	RIO 2,7% (2)	WBRT 0%	---	RIO 22% (16)	WBRT 0%
1-6 meses (71)	5,5% (101)		1,3% (24)		14% (235)	1,9% (34)	4% (78)		---	1,3% (24)	

4.5.2 Toxicidad tardía: infección, ulceración

- RIO como refuerzo

Ninguno de los estudios recuperados aporta datos sobre la aparición de infección y, 3 de los 8 estudios que utilizan la RIO como refuerzo del tratamiento convencional analizan la incidencia de ulceración, utilizando todos ellos los criterios de toxicidad SOMA-LENT, mostrando resultados similares a 1, 3 y 5 años (tabla 14) (56-58). La toxicidad fue en general bastante baja y de menor grado. Ninguna paciente desarrolla toxicidad de grado III y la de grado IV (exposición del hueso, necrosis) se produce únicamente en una paciente tratada con quimioterapia a las dos semanas de finalizar la HEBRT sobre la que fue necesario realizar mastectomía (58).

- RIO como monoterapia

En el caso de los estudios que utilizan la RIO como sustituto de WBRT, tan solo Sperk, utilizando la escala SOMA-LENT, informa de la ulceración en un subgrupo de pacientes del ensayo TARGIT-A, indicando mayor incidencia tras la RIO aunque sin significación estadística (64).

Tabla 14: Toxicidad tardía: incidencia de infección y ulceración

	Estudio, seguimiento	Infección	Ulceración
RIO como refuerzo (RIO+EBRT)	Blank (56) 5 años	---	Grado I: 3% (2/58) Grado II: 2% (1/58)
	Wenz (57) 3 años	---	Grado 0: 100% (79/79)
	Ivaldi (58) 1 año	---	Grado IV: 0,9% (1/108)
RIO como monoterapia (RIO)	Vaidya (60) TARGIT-A 4 años	RIO: 1,8% (20/1113) WBRT: 1,3% (14/1119) *	---
	Sperk (64) 3 años	---	Grado II-III-IV * Brazo A (RIO): 1,9% Brazo B (WBRT): 0%
	Veronesi (71) 3 años	1,3% (24/1822)	---
	Petit (72) 1,5 años	ELIOT: 2,13% (17/800) Retraso ELIOT: 1,49% (3/201) *	---

(*) Diferencias no significativas p>0,05

La presencia de infección se detalla en 3 estudios (60, 71, 72), siendo en general baja e inferior al 2% a los 4 años. El ensayo TARGIT-A, indica que las pacientes tratadas con RIO desarrollan más infecciones que precisan tratamiento antibiótico intravenoso o intervención quirúrgica (grado 3) que las tratadas de forma convencional (60) y Petit (72), también observa mayor incidencia de infección local tras la administración de ELIOT, desarrollada en este caso en el complejo areola-pezón, aunque ninguna de estas diferencias fue estadísticamente significativa.

4.5.3 Seroma, Hematoma

La presencia de seroma se evaluó en 4 estudios. Uno de ellos utiliza la RIO como refuerzo (57) y tres como monoterapia (60, 65, 71) que además informan sobre la presencia de hematoma.

- RIO como refuerzo

Wenz indica tras 3 años de seguimiento una toxicidad crónica media, y obtiene una asociación significativa entre el tamaño del seroma y el tamaño del aplicador con la aparición de fibrosis tardía en la mama. Informa que las pacientes que no presentan seroma visible al inicio de la planificación del tratamiento presentan una toxicidad menos severa (grado 0-1 LENT-SOMA: 66,7% sin seroma vs 48,2% con seroma) aunque este hallazgo no fue significativo (57).

- RIO como monoterapia

En el ensayo TARGIT-A, las pacientes tratadas únicamente con RIO presentaron más seromas que necesitó más de tres aspiraciones y más hematomas que precisaron intervención quirúrgica que las pacientes tratadas de manera convencional. El porcentaje de pacientes sin complicaciones fue similar en ambos grupos (17,6% RIO vs 15,5% WBRT). No hubo toxicidad de grado 4 y la de grado 3 fue más frecuente en el grupo control (2,1% vs 0,5%, $p=0,002$). La toxicidad mayor, definida como rotura de la piel y toxicidad RTOG grado 3-4, fue algo superior con el tratamiento convencional aunque sin significación estadística (3,3% RIO vs 3,9% WBRT, $p=0,443$) (60, 61). Engel, al analizar una subpoblación del ECA TARGIT-A también obtiene una proporción significativamente superior de hematoma-seroma con RIO, especialmente cuando se asocia a WBRT y al comparar los cambios producidos en el lecho del tumor tras administrar RIO sola o asociada a WBRT no observa ninguna otra diferencia (65).

Tabla 15: Toxicidad: incidencia de seroma y hematoma

	Estudio, seguimiento	Seroma	Hematoma
RIO como refuerzo (RIO+EBRT)	Wenz (57) 3 años	Grado 0-1 (CT): 48,2% (37/77)	---
RIO como monoterapia (RIO)	Vaidya (60) TARGIT-A 4 años	RIO: 2,1% (23/1113) WBRT: 0,8% (9/1119) **	RIO: 1,0% (11/1113) WBRT: 0,6% (7/1119) *
	Engel (65) TARGIT-A 4,3 años	RIO: 6% (1/17) RIO+EBRT: 40% (4/10) * WBRT: 0% (0/21)	
	Veronesi (71) 3 años	12,9% (235/1822)	5,5% (101/1822)

(*): Diferencias no significativas $p>0,05$; (**): diferencias significativas $p<0,05$

4.5.4 Fibrosis

- RIO como refuerzo

Los resultados de fibrosis tardía se analizaron en tres estudios que administran la RIO como refuerzo, utilizando todos ellos la clasificación SOMA-LENT (56-58). En general la toxicidad fue media, sin presentar ninguna complicación de grado IV a los 3 y 5 años (tabla 16). Entre el 60% y el 80% de las pacientes no desarrolla fibrosis o ésta fue escasa (grado 0-I) y como máximo el 5% desarrolla un marcado aumento de la densidad (grado III) a los 3-5 años (tabla 16). Únicamente fue necesario realizar mastectomía en dos pacientes, al año (57) y pasados los 5 (56) de administrar el tratamiento por complicaciones debidas a fibrosis severa (grado III).

- RIO como monoterapia

Seis estudios que evalúan la utilización de RIO como monoterapia aportan datos de fibrosis, observando cierta heterogeneidad en cuanto a la presentación de los resultados y la clasificación utilizada: criterios RTOG/EORTC en 2 estudios (70, 71), clasificación SOMA-LENT en 1 (64) y escala propia en 2 (67, 72).

Ninguna paciente desarrolla toxicidad de grado IV, y a diferencia de lo observado anteriormente, la aparición de fibrosis a los 3 y 4 años de seguimiento es menos frecuente tras el tratamiento con RIO (del 7% al 17%) comparado con el tratamiento convencional (18%-25%) aunque sin significación estadística (tabla 14). El ECA TARGIT-A, no detalla estos resultados, pero el análisis de subpoblaciones del ensayo (64, 66) tampoco muestra diferencias significativas basadas en el tratamiento, a pesar de obtener menores incidencias tras la administración exclusiva de la RIO (5,9% RIO vs 37,5% RIO+WBRT vs 18,4% tratamiento convencional)(64).

Al analizar factores predictores de fibrosis de grado severo no se observa ningún efecto respecto a la dosis (en la superficie del aplicador) o el tamaño del mismo pero si una fuerte asociación directa cuando el intervalo entre la RIO y el inicio de la WBRT es menor de 5 semanas (64). Las menores incidencias de grado moderado a severo (grado 2-3) se observaron en el estudio de Veronesi (71) con un desarrollo progresivo que alcanza su máximo al año, se estabiliza en el segundo año y disminuye en el tercero, no superando el 2% (71).

Un estudio analiza específicamente la fibrosis pulmonar inducida por la radioterapia comparando ELIOT con el tratamiento convencional. Dos radiólogos evalúan de forma independiente y ciega cada tomografía y asignan una puntuación de 0 a 3: grado 0 sin lesión en el pulmón, grado 1 engrosamiento de la pleura, grado 2 engrosamiento de la pleura asociado a opacidades reticulares y/o atelectasia lineal y grado 3 opacidad pulmonar y/o consolidación. El 23,6% de las pacientes (42/178) desarrollaron fibrosis pulmonar, observando menor incidencia con ELIOT (90% WBRT vs 10% ELIOT, $p < 0,0001$), e indican que el tratamiento convencional presenta un riesgo 19 veces superior de desarrollar fibrosis de grado 1 y 6 veces superior de grado 2 (67).

Tabla 16: Toxicidad: incidencia de fibrosis

	Estudio, seguimiento	Fibrosis
RIO como refuerzo (RIO + EBRT)	Blank (56) 5 años	Grado I: 17% (10/58) Grado II: 35% (20/58) Grado III: 5,1% (3/58)
	Wenz (57) 3 años	Grado I: 22% (17/79) Grado II: 30% (24/79) Grado III: 5% (4/79)
	Ivaldi (58) 1 año	Grado I: 46,3% (50/108) Grado II: 18,5% (20/108) Grado III: 0,9% (1/108)
RIO como monoterapia (RIO)	Rivera (66) 4 años	RIO: 7,1% (1) WBRT: 25% (4) $p_{ANOVA}=0,2$ $F=1,7$
	Intra (70) 4 años	Grado 1: 4,65% (2/43) Grado 2: 4,65% (2/43)
	Sperk (64) 3 años	Grado II: 17% RIO vs 15,6% WBRT * Grado III: 0% RIO vs 2,6% WBRT *
	Veronesi (71) 3 años	Grado 2: 1,8% (32/1822) Grado 3: 0,1% (2/1822)
	Petit (72) 1,5 años	ELIOT: 15,5% (122/800) Retraso ELIOT: 16,4% (33/201) *
	Rampinelli (67) 1 año	ELIOT: 4,2% (4/95) WBRT : 45,7% (38/83) **

(*) Diferencias no significativas $p > 0,05$; (**) diferencia significativa $p < 0,001$

4.5.5 Dolor

- RIO como refuerzo

Tres autores que analizan la utilización de RIO como refuerzo reflejan en sus trabajos la aparición de dolor (56-58). En todos los casos utilizan la escala SOMA-LENT e indican que la incidencia de dolor fuerte y regular no supera en ningún estudio el 10%, ninguna paciente experimenta un dolor que precise intervención quirúrgica (grado IV) y únicamente una paciente presenta dolor regular que precisa el uso de narcóticos (grado III) (tabla 17).

- RIO como monoterapia

Dos investigaciones sobre el uso de la RIO como monoterapia informan sobre la incidencia de dolor (64, 71). En un caso utilizan la escala SOMA-LENT sobre una subpoblación del ensayo TARGIT-A no observando diferencias significativas entre ambos tratamientos pero informa que las pacientes incluidas en el grupo intervención que reciben sólo RIO presentan menos dolor ($p=0,044$) que las tratadas con RIO+WBRT (64). En otra investigación indican que la aparición de dolor fue la complicación menos frecuente de todas las analizadas (criterios RTOG/EORTC), siendo inferior al 1% (71).

Tabla 17: Toxicidad: incidencia de dolor

	Estudio, seguimiento	Dolor
RIO como refuerzo (RIO + EBRT)	Blank (56) 5 años	Grado I: 15% (9/58) Grado II: 7% (4/58) Grado III: 0%
	Wenz (57) 3 años	Grado I: 10% (8/79) Grado II: 9% (7/79) Grado III: 1% (1/79)
	Ivaldi (58) 1 año	Grado I: 40,8% (44/108) Grado II: 10,2% (11/108)
RIO monoterapia (RIO)	Sperk (64) 3 años	Grado II-III-IV: * Intervención Brazo A (RIO): 20,6% Control Brazo B (WBRT): 15,7%
	Veronesi (71) 3 años	0,7% (13/1822)
(*) Diferencia no significativa $p>0,05$		

4.5.6 Edema, linfedema

Un total de 5 estudios aportan datos sobre la incidencia de edema en la mama o linfedema en el brazo; tres de ellos utilizan la RIO como refuerzo (56-58) y dos como monoterapia (64, 73). Carvalho es el único autor que no utiliza la escala SOMA-LENT para graduar la toxicidad y define la formación de edema como el incremento difuso de la densidad y engrosamiento trabecular.

- RIO como refuerzo

Los estudios que utilizan un refuerzo de RIO seguida de WBRT muestran una incidencia de edema y linfedema muy baja y un alto porcentaje de mujeres, superior al 90% en casi todos los casos, que no presentan ningún síntoma (tabla 18). La mayoría de las pacientes presentan síntomas de menor grado y la máxima toxicidad alcanzada a 3 y 5 años es de grado II (edema sintomático que no precisa intervención) e inferior al 6% (tabla 16) (56-58).

- RIO como monoterapia

Dos trabajos comparan la formación de edema y linfedema entre el tratamiento convencional de radiación y la administración de única dosis de RIO (64) o ELIOT (73), indicando en ambos casos menor incidencia de edema tras el tratamiento intraoperatorio que disminuye con el tiempo y menor incidencia de linfedema tras el tratamiento convencional, aunque ninguna de estas diferencias fue significativa.

Tabla 18: Toxicidad: incidencia de edema y linfedema

	Estudio, seguimiento	Edema	Linfedema
RIO como refuerzo (RIO + EBRT)	Blank (56) 5 años	Grado I: 2% (1/58)	Grado I: 3% (2/58)
	Wenz (57) 3 años	Grado I: 5% (4/79) Grado II: 3% (2/79) Grado III: 0%	Grado I: 6% (5/79) Grado II: 0% Grado III: 1% (1/79)
	Ivaldi (58) 1 año	Grado I: 22,2% (24/108) Gado II: 5,6% (6/108)	Grado I: 4,6% (5/108) Gado II: 0,9% (1/108)
RIO como monoterapia (RIO)	Sperk (64) 3 años	Grado II-III: * RIO (interv TARGIT): 1,9% WBRT (control TARGIT): 8,0%	Grado II-III-IV: Brazo A (RIO): 11,9% Brazo B (WBRT): 3,9% *
	Carvalho (73) 2 años	ELIOT: 26,6% (8/30) * WBRT: 40%(12/30)	---
	Veronesi (71) 3 años	1,3% (24/1822)	---

(*) Diferencia no significativa p>0,05

4.5.7 Necrosis grasa, liponecrosis

La incidencia de necrosis grasa tras el procedimiento se recogió en 5 estudios, mostrando 4 de ellos una incidencia de necrosis grasa superior con la utilización de RIO ya sea administrada como refuerzo (53) o como monoterapia (65, 66, 73).

- RIO como refuerzo

Únicamente un estudio analiza esta complicación, definida como la presencia de calcificaciones o quistes oleosos en una región limitada que incluye el área de distribución de la radiación. Compara su incidencia tras el refuerzo intraoperatorio (IO-B) o externo (FP-B), y obtiene una incidencia significativamente superior tras el refuerzo intraoperatorio al año y medio de seguimiento, e indica que tras el refuerzo externo la necrosis es localmente más limitada y de menor tamaño (tabla 19) (53).

- RIO como monoterapia

Engel (65) y Rivera (66) analizan los cambios mamográficos producidos en un subgrupo de mujeres del ensayo TARGIT-A. Ambos estudios indican que los cambios globales circunscritos al lecho tumoral son significativamente más frecuentes tras la RIO destacando especialmente la necrosis grasa, indicando uno de ellos que presenta un tamaño medio (cm) significativamente superior (65). Rivera realiza un test ANOVA comparando la incidencia de 6 variables predefinidas, y la única diferencia significativa que encuentra es la incidencia de necrosis grasa que fue 3 veces superior tras la RIO (66).

La necrosis grasa es definida por Carvalho como la presencia de quiste oleoso asociado o no a calcificaciones y al comparar su incidencia tras la administración de una única dosis de ELIOT con el tratamiento estándar, observa mayor incidencia tras ELIOT aunque sin significación estadística (73). Petit tampoco encuentra diferencias significativas entre el retraso de la radiación o su administración intraoperatoria ($p=0,9$) y es el que muestra las incidencias globales de necrosis total o parcial, desarrolladas en este caso en el complejo areola-pezones, más bajas (72).

Tabla 19: Toxicidad: incidencia de necrosis grasa o liponecrosis

	Estudio, seguimiento	Necrosis grasa																			
RIO como refuerzo (RIO+EBRT)	Piroth (53) 1,5-2 años	IO-B: 50% (10/20) FP-B: 18,2% (6/33) **																			
	Engel (65) 4,3 años	RIO: 59% (10/17) RIO+EBRT: 50% (5/10) WBRT: 24% (5/21) **																			
RIO como monoterapia (RIO)	Rivera (66) 4 años	RIO: 35,7% (5/14) WBRT: 12,5% (2/16) **																			
	Carvahlo (73) 2 años	ELIOT: 33,3% (10/30) WBRT: 13,3% (4/30)																			
	Petit (72) 1,5-2 años	<table border="1"> <thead> <tr> <th>NAC</th> <th>Total</th> <th>Parcial</th> <th>Ablación</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ELIOT</td> <td>3,5% (28/800)</td> <td>5,6% (45/800)</td> <td>4,8% (39/800)</td> </tr> <tr> <td>Retraso ELIOT</td> <td>3,5% (7/201)</td> <td>5,9% (10/201)</td> <td>5,4% (11/201)</td> </tr> <tr> <td>Global</td> <td>3,5% (35/1001)</td> <td>5,5% (55/1001)</td> <td>5% (50/1001)</td> </tr> </tbody> </table>				NAC	Total	Parcial	Ablación	ELIOT	3,5% (28/800)	5,6% (45/800)	4,8% (39/800)	Retraso ELIOT	3,5% (7/201)	5,9% (10/201)	5,4% (11/201)	Global	3,5% (35/1001)	5,5% (55/1001)	5% (50/1001)
		NAC	Total	Parcial	Ablación																
ELIOT		3,5% (28/800)	5,6% (45/800)	4,8% (39/800)																	
Retraso ELIOT		3,5% (7/201)	5,9% (10/201)	5,4% (11/201)																	
Global	3,5% (35/1001)	5,5% (55/1001)	5% (50/1001)																		

(*) Diferencia no significativa p>0,05; (**) diferencia significativa p<0,05; NAC: Complejo areola-pezones

4.5.8 Toxicidad en la piel: telangiectasia, hiperpigmentación, retracción, calcificación, engrosamiento de la piel, cicatrización

Ocho autores manifiestan en sus estudios diversas complicaciones relacionadas con la toxicidad tardía de la piel, utilizando mayoritariamente los criterios SOMA-LENT. Las complicaciones más frecuentes son la telangiectasia, los cambios de coloración y la retracción en los estudios que utilizan la RIO como refuerzo (57,58, 74) y, la retracción, calcificación y el engrosamiento de la piel las más habituales en los estudios que la utilizan como monoterapia (64, 66, 73).

- RIO como refuerzo

La toxicidad crónica de la piel inducida por la administración de un refuerzo de RIO fue en general baja (grado I), alcanzando como máximo una incidencia del 15% a los 5 años (telangiectasia e hiperpigmentación) (56). Ningún estudio presenta toxicidad de grado III o IV (tabla 20), observándose las mayores incidencias de grado II en el estudio de Ivaldi en el que des-

taca especialmente la atrofia (58). Piroth, aporta datos sobre la cicatrización parenquimal y el engrosamiento de la piel (>3 mm) indicando que, tras el refuerzo intraoperatorio la incidencia de cicatrices de grado severo (III-IV) es significativamente superiores ($p=0,02$) y el riesgo de inflamación crónica de la piel (>3 mm) también es superior aunque en este caso la diferencia no fue significativa ($p=0,1$) (53).

- RIO como monoterapia

Tres estudios (64-66) informan sobre la toxicidad a largo plazo de pacientes de bajo riesgo incluidas en el ensayo TARGIT-A, presentando resultados contradictorios. Uno indica que los cambios circunscritos al lecho tumoral son significativamente más frecuentes tras RIO, destacando la frecuencia de calcificaciones (63% brazo A vs 19% brazo B, $p=0,002$) sin encontrar grandes diferencias entre la administración de la RIO sola o asociada a EBRT dentro del brazo intervención (65% vs 60%) (65). Otro de ellos coincide en obtener más calcificaciones y distorsiones tras la RIO, mientras que con el tratamiento convencional la proporción de engrosamiento de la piel y retracción es mayor, aunque al realizar un test ANOVA no encuentra diferencias significativas (66). Spenk tampoco encuentra diferencias con respecto a la retracción o la hiperpigmentación, pero sí un efecto a favor de la RIO con respecto a la telangiectasia, siendo el riesgo de desarrollar telangiectasia o retracción de grado más alto de 0,46 (95% IC: 0,26-0,83; $p=0,010$) al administrar solo RIO comparado con el tratamiento convencional. Al realizar un subanálisis dentro del grupo intervención indica que las pacientes que reciben sólo RIO presentan menos telangiectasia ($p=0,015$) y menos retracción ($p=0,006$) que las que son tratadas con RIO+EBRT (64).

Carvalho informa sobre del engrosamiento de la piel (espesor normal 2 mm; tras la radioterapia puede incrementar a 1cm), la retracción cutánea y la calcificación y observa en todos los casos mayor incidencia en el grupo ELIOT tras 2 años de seguimiento, aunque sin significación estadística (73).

Tabla 20: Toxicidad en la piel

	Estudio, Seguimiento	Telangiectasia (%)	Hiperpigmentación (%)	Retracción-Atrofia (%)	Calcificación (%)	Engrosamiento piel (%)	Cicatrización (%)															
RIO como refuerzo (RIO+WBRT)	Blank (56) 5 años	GI: 12 (7/58) GII: 0	GI: 3 (2/58) GII: 2 (1/52)	GI: 2 (17/58) GII: 0	---	---	---															
	Wenz (57) 3 años	GI: 6 (5/79) GII: 0 GIII: 0	GI: 5 (4/79) GII: 1(1/79) GIII: 0	GI: 19 (15/79) GII: 0 GIII: 0	---	---	---															
	Piroth (53) 1,5-2 años	---	---	---	---	>3mm: * 9,1% FP vs 25% IO ≤3mm: 90,9% FP vs 75% IO	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>FP-B</th> <th>IO-B</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>GI</td> <td>30,3</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>GII</td> <td>36,4</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>GIII</td> <td>18,2</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td>GIV</td> <td>3</td> <td>5</td> </tr> </tbody> </table>		FP-B	IO-B	GI	30,3	15	GII	36,4	25	GIII	18,2	50	GIV	3	5
		FP-B	IO-B																			
GI	30,3	15																				
GII	36,4	25																				
GIII	18,2	50																				
GIV	3	5																				
Ivaldi (58) 1 año	GI: 7,4 (8/108) GII: 4,6 (5/108)	---	---	GI: 28,7(31/108) GII: 7,4 (8/108)	---	---	---															
RIO como monoterapia (RIO)	Engel (65) TARGIT-A 4,3 años	---	---	---	RIO: 65 (11/17)** RIO+EBRT: 60 (6/10) WBRT: 19 (4/21)	---	RIO: 88 (15/17) * RIO+EBRT: 80% (8/10) WBRT: 95% (20/21)															
	Rivera (66) TARGIT-A 4 años	---	---	RIO: 42,9 (6) WBRT: 62,5 (10)	RIO: 42,9 (6) WBRT: 25 (4)	RIO: 50 (7) WBRT: 62,5 (10)	---															
	Sperk (64) TARGIT-A (LENT-SOMA) 3 años	Grado 0-IV: ** Brazo A: 5,8 Brazo B: 17,7	Grado II: * Brazo A: 5,6 Brazo B: 7,7	Grado 0-IV: * Brazo A: 40,9 Brazo B: 25,5	---	---	---															
	Carvalho (73) 2 años	---	---	ELIOT: 47(14/30) WBRT: 23 (7/30)	ELIOT: 60 (18/30) WBRT: 47 (14/30)	ELIOT: 33,3 (10/30) WBRT: 13,3 (4/30)	---															

(*) Diferencia no significativa p>0,05; (**) diferencia significativa p<0,05

4.6 Resultados cosméticos

- RIO como refuerzo

Kraus (55) es el único que informa sobre los resultados cosméticos, obteniendo resultados buenos y excelentes más del 90% (tabla 21). Utiliza el criterio de un único médico que otorga una puntuación de 1 a 4, y tras un seguimiento de 4-6 meses nadie obtiene la peor puntuación.

- RIO como monoterapia

En cuanto a los estudios que analizan la utilización de la RIO como sustituto de la política convencional de radiación, tan sólo 3 estudios indican los resultados cosméticos, siendo en general de buenos a excelentes (tabla 21). En el estudio de Zhou, el equipo de cirugía, cirugía plástica y radio oncológicos evalúan los resultados cosméticos al año de finalizar el tratamiento encontrando diferencias significativas a favor de la RIOe (69).

Maluta (68) utiliza un sistema de gradación (75) cuya puntuación oscila entre 0 (sin efectos) y 3 (efectos severos) y en el que se analiza la asimetría (1/3 del volumen de la mama), el edema (50% del volumen de la mama), la decoloración, los cambios en el contorno (1/3 de la mama) y la prominencia de la cicatriz. Únicamente encuentra cambios en la simetría, especialmente de grado 2, al final del primer año. Petit (72) utiliza una escala que arbitrariamente divide en 3 grupos: malo (0-3), aceptable (5-6) y bueno-excelente (7-10). La sensibilidad, medida como la sensación al contacto de la areola con un papel comparada con la opuesta, obtuvo los peores resultados (media 2), aunque el 15% recuperó alguna al cabo de 1 año. El 20% experimentó una ligera despigmentación de la areola, y el resto de variables (coloración, radio distrofia y simetría) obtuvo una valoración buena-excelente. El 78% presentó resultados excelentes, encontrando resultados similares con la prótesis definitiva sin encontrar diferencias entre la administración inmediata de ELIOT o el retraso de la radiación.

Tabla 21: Resultados cosméticos

Estudio, Tratamiento		Resultados cosméticos				
RIO como refuerzo (RIO-EBRT)	Kraus 2006 (55)		RIO	WBRT		
		1: Excelente	32% (25/78)	51% (27/53)		
		2: Bueno	59% (46/78)	45% (24/53)		
		3: Aceptable	9% (7/78)	4% (2/53)		
		4: Pobre	0	0		
RIO monoterapia (RIO)	Zhou 2012 (69)		RIOe	WBRT		
		Excelente	89,8%	75%		
		Bueno	(53/59)	(42/56)		
		Aceptable	10%	25%		
			Pobre	(6/59)	(14/56)	
	Maluta 2012 (68)	Asimetría	6 meses	12 meses	24 meses	
		0	60,2% (136/226)	60,2% (136/226)	60,2% (136/226)	
		1	0%	0%	6,6% (15/226)	
		2 (≤1/3 vol.)	31,4% (71/226)	31,4% (71/226)	25,6% (58/226)	
		3 (>1/3 vol.)	8,4% (19/226)	8,4% (19/226)	7,5% (17/226)	
	Petit 2009 (72)		Cirujano	Paciente		
		Excelente -Bueno	78% (323/414)	76,8% (318/414)		
		Aceptable	15,2% (63/414)	19,5% (81/414)		
Malo		1,6% (7/414)	3,62% (15/414)			

4.7 Calidad de vida

Encuestas sobre calidad de vida fueron aportadas por un estudio en el que se analizan los efectos de la radiación sobre mujeres con cáncer de mama inicial tratadas dentro y fuera del ensayo TARGIT-A (62). Utilizan dos cuestionarios validados de EORTC (QLQ-C30 y QLQ-BR23) y 4 subescalas (HADS, FACT-F, RSES y BIS) obteniendo una tasa de respuesta entre el 96% y el 99%. El análisis por intención de tratar encontró que las pacientes tratadas únicamente con RIO presentaron mayor actividad diaria y profesional, menor dolor general y menos síntomas en la mama y el brazo que las tratadas con un refuerzo de RIO o de forma convencional (con o sin sobreimpresión), aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Tampoco encuentran diferencias con respecto al estado de salud general, ansiedad y depresión, fatiga, autoestima e imagen corporal.

Andersen realiza una encuesta sobre el desarrollo del dolor persistente en pacientes tratadas dentro del ensayo TARGIT-A, obteniendo una tasa de respuesta del 98%. En la mayoría de las pacientes la intensidad del dolor fue baja (puntuación 3 sobre 10) sin diferencias en cuanto a la intensidad o localización (mama, pared torácica, axila o brazo). Las pacientes tratadas con WBRT refirieron mayor frecuencia de dolor (diaria o 1-3 días por semana) y las tratadas con RIO más dolor fuera del área tratada aunque ninguna de estas diferencias fue estadísticamente significativa, lo que sugiere que el tratamiento con RIO no modifica el riesgo de desarrollar dolor persistente (63).

4.8 Resultados de los proyectos en marcha

Actualmente se encuentran activos 13 proyectos de investigación, 9 de ellos en fase de reclutamiento y 5 completados, a la espera de la publicación de sus resultados. Se investiga el uso de la RIO en el tratamiento de los estadios iniciales operables del cáncer de mama tras la intervención quirúrgica siendo administrada como refuerzo del tratamiento convencional de radiación (WBRT) o como sustituto. Tan sólo uno de ellos es un ensayo clínico (TARGIT-B) que investiga la sobreimpresión de RIO en el tratamiento de mujeres de alto riesgo de recurrencia local. El resto de investigaciones son de diseño observacional y descriptivo. Dichos proyectos de investigación se encuentran resumidos en el anexo G.

En noviembre del año 2000, el grupo EIO de Milán, inició un ensayo aleatorio (estudio fase III) llamado “ELIOT” en mujeres de más de 48 años de edad con tumores unifocales invasivos de mama de menos de 2,5 cm de diámetro, en el que se compara la administración de única dosis de 21Gy de RIOe con la administración convencional de radiación externa sobre toda la mama (50 Gy WBRT) durante 5 semanas y seguida de un refuerzo externo de 10Gy. En ambos brazos se realizó cuadrantectomía y se insertó un disco metálico protector bajo la glándula para proteger la pared torácica. Las pacientes con carcinoma ductal invasivo y carcinoma lobular también se incluyeron en el ensayo. En noviembre de 2007, se habían reclutado 1297 pacientes, de las que 649 recibieron radiación convencional y 648 ELIOT, estando a la espera de la publicación de los resultados. No se localizó el identificador de este ensayo y tampoco fue recuperado de las bases de datos sobre ensayos clínicos consultadas.

Sin embargo, se dispone de los resultados de diversos grupos de pacientes tratados con ELIOT fuera de este ensayo clínico: 590 pacientes (seguimiento medio de 20 meses; rango 4-57 años)(76), 1246 pacientes (77) y

1822 pacientes (seguimiento medio de 36 meses) (71). Estas pacientes, no sometidas a los estrictos criterios de inclusión el ensayo, mostraron una tasa de IBRT del 1%, 4,5% y 3,6% respectivamente y una tasa de recurrencia local del 0,5%, 2,4% y 2,3%. Leonardi informa que al agrupar a las 1822 pacientes en función de las recomendaciones ASTRO y GEC-ESTRO para ser candidatas adecuadas a ser tratadas fuera de ensayos clínicos, indica una tasa de IBRT a 5 años para los diferentes grupos adecuados, precaución y contraindicado del 1,5%, 4,4% y 8,8% respectivamente con las recomendaciones ASTRO ($p=0,0003$) y del 1,9%, 7,4% y 7,7% con las GEC-ESTRO ($p=0,001$)(78, 79).

5 Discusión

5.1 Metodología y limitaciones de los estudios

El estudio más relevante, por diseño metodológico y tamaño muestral, es el ensayo clínico TARGIT-A (52), clasificado de nivel II en la escala de calidad de la evidencia de la NHMRC (anexo D). El resto de estudios incluidos en esta revisión son de carácter observacional y descriptivo (nivel III-IV), siendo escasos los estudios independientes de diseño prospectivo. Por número de pacientes destacan, además del ECA, el estudio de Fastner et al. (59) en el apartado de la RIO como refuerzo y los de Veronesi (71) y Petit (72) en el de la RIO como monoterapia.

En la evaluación global de los estudios se ha observado una importante variabilidad en los criterios de selección de las pacientes, en la administración del tratamiento adyuvante (quimioterapia, terapia hormonal) o en la medición de las variables resultado, lo que ha hecho difícil la comparación de los resultados y la formulación de conclusiones firmes.

Consideraciones acerca del ensayo clínico TARGIT-A

Como ya se ha comentado previamente, el TARGIT-A (60) es un ensayo clínico aleatorio de carácter multicéntrico internacional en el que se aleatorizaron más de 2000 mujeres para recibir una única dosis de RIO en el lecho del tumor o radiación externa (WBRT) en toda la mama. La proporción de pacientes procedentes de cada centro fue bastante variable (entre el 26% de Alemania y el 1% de Canadá), si bien, ambos grupos de estudio fueron comparables en todas las características relevantes. Aunque el método de aleatorización se realizó de manera informática en una oficina central independiente y asignando una proporción 1:1, no existió enmascaramiento sobre la asignación del tratamiento, aunque los centros no tuvieron acceso a los datos de otros.

A pesar de que una vez iniciado el ensayo no se produjo ningún cambio en el protocolo, para fomentar la participación en el ensayo se permitió que cada centro fuese más restrictivo con los criterios de inclusión y a una política de administración de la WBRT en ambos grupos cuando fuese necesario, lo que podría sesgar los resultados. Estos datos no se reflejaron en el estudio, pero un análisis sobre la política de tratamiento de 24 centros participantes

sobre el 75% de las pacientes aleatorizadas hasta 2009 indica una escasa modificación del protocolo por parte de los investigadores (80).

Debido a presentar criterios de riesgo en el examen patológico, hasta un 15% de las pacientes asignadas al grupo intervención necesitó radioterapia adicional externa, y dado que los resultados se presentaron de forma conjunta, el impacto de la administración exclusiva de la RIO podría estar sobrevalorado por el efecto de la WBRT posterior. Sperk, al comparar 109 mujeres de este ensayo con 196 pacientes tratadas con un refuerzo intraoperatorio de 20Gy y radiación externa (controles), obtiene peores resultados de recurrencia, metástasis y supervivencia global en las pacientes tratadas con el refuerzo intraoperatorio fuera del ensayo (64), apoyando los resultados del ensayo de la administración exclusiva de la RIO en pacientes seleccionadas.

El periodo de seguimiento medio del ECA fue demasiado breve (25,3 meses), a pesar de que la duración del ensayo fue de 10 años, siendo necesarios períodos de seguimiento muy superiores para poder comparar adecuadamente la RIO con la WBRT. Aunque Alvarado (81) justifica este seguimiento por un reclutamiento exponencial en los últimos 5 años del ensayo, incluyendo 1200 pacientes durante los dos últimos. Por su parte Smith (82) indica que si la distribución de los pacientes en el tiempo fuese uniforme, el periodo de seguimiento medio debería alcanzar los 5 años y que a partir del segundo año de tratamiento se podrían haber producido elevadas pérdidas que sus autores no mencionan ni justifican, lo que limitaría la validez de los resultados, especialmente si las pérdidas se debieron al proceso oncológico. De las 2232 pacientes del ECA, sólo el 19% completa el seguimiento a 4 años indicando que en el cuarto año, con 739 pacientes de riesgo no se produce ninguna recurrencia local (60). Este autor también destaca el inicio de este estudio en fase III sin la publicación previa de los resultados oncológicos y de seguridad a largo plazo correspondientes a la fase II, generando más incertidumbre sobre las conclusiones del ensayo (82). Aunque otros autores mencionan que los estudios en fase II administran una dosis de RIO de 20Gy, en éstos la RIO se utiliza en la modalidad de refuerzo y no como monoterapia, por lo que sus resultados no serían aplicables (52, 81).

Autores en defensa del ensayo argumentan que a pesar de ser necesario un periodo de seguimiento superior para confirmar los resultados preliminares (81), una definición de los subtipos de cáncer que responden mejor al tratamiento (83) y de que la RIO obtiene una tasa de recurrencias ligeramente superior (aunque no significativa) a la de la radioterapia convencional externa, su eficacia y toxicidad local comparable ésta, apoyando

su uso como alternativa, ya que con la RIO obtienen resultados similares de eficacia pero de forma más eficiente, cómoda y menos invasiva.

Consideraciones acerca del resto de los estudios

Entre las limitaciones observadas en el resto de estudios cabe destacar en primer lugar la posible duplicidad de datos. Así, los estudios que analizan de forma retrospectiva subpoblaciones del ensayo TARGIT-A (62-66) podrían haber incluido parte de las mismas pacientes. Otra limitación sería las importantes diferencias observadas en algunos casos entre las pacientes elegibles y las finalmente incluidas y que podrían sobreestimar los resultados. En el apartado que evalúa la asociación de la RIO al tratamiento convencional destacan tres estudios que únicamente incluyen al 46% (53), 62% (57) y 63% (56) de las pacientes elegibles y en el apartado de uso exclusivo de la RIO, un estudio que únicamente incluye al 65% (71).

El tiempo de seguimiento de los estudios podría ser insuficiente para emitir conclusiones firmes acerca de si la radioterapia intraoperatoria, sola o asociada a la radiación convencional, es eficaz, segura y comparable con el actual tratamiento estándar. De entre los estudios que analizan la asociación de la RIO a la WBRT, sólo dos series de casos presentaron un seguimiento ≥ 5 años (52, 59), oscilando el resto entre los 2 y 4 años (53, 56, 57) o incluso menos de un año (55, 58), aunque este último se debió a que se centró en analizar la toxicidad aguda del procedimiento. En el caso de los estudios que analizaron la utilización exclusiva de la RIO, el máximo periodo de seguimiento alcanzado fue de 3-4 años (70) y el menor de uno (67). Además, en seis estudios se produjeron pérdidas de seguimiento entre el 3% y 17%, sin que en ningún caso se especificasen las causas.

Aunque se incluyeron todos aquellos estudios publicados en inglés, francés, castellano, portugués e italiano, en la revisión manual de la bibliografía se localizó una revisión publicada en alemán que podría tener alguna información complementaria (84).

Por último, podrían existir potenciales conflictos de interés, ya que seis estudios declararon haber sido financiados en parte por la empresa fabricante (52, 57, 62, 64, 71, 72).

Acerca de los criterios de selección de las pacientes

Los criterios de inclusión de las pacientes de los estudios fueron:

- » Características clínicas e histológicas (tras el diagnóstico y estadije): edad (≥ 45 -50 años), estadio (principalmente I-II), grado (1-2), tamaño del tumor (diámetro máximo 3 cm), localización del tumor y viabilidad de la técnica.
- » Datos del examen patológico (durante la cirugía tras la escisión): histología invasiva (exclusión de la enfermedad multicéntrica o multifocal), márgenes de resección (principalmente negativos) y afectación de los ganglios linfáticos (mayoritariamente negativos).

A pesar de que en los estudios incluidos en esta revisión no se establecieron limitaciones en cuanto a la edad, histología o estadio de la enfermedad, una característica común es que las pacientes incluidas fueron de un bajo perfil de riesgo. Así, la media de edad de las pacientes en los estudios incluidos osciló entre los 57 y los 63 años, aproximándose a la edad de riesgo indicada en los registros (4, 8). En general, en la mujer postmenopáusica es más frecuente la presencia de células tumorales con receptores hormonales positivos que presentan mejor respuesta al tratamiento adyuvante que cuando son negativos. Sin embargo, varios estudios incluyeron mujeres premenopáusicas (58, 69, 70, 72) en las que sería razonable pensar en obtener peores resultados y que sin embargo, obtuvieron resultados similares de eficacia. Respecto a la histología, el cáncer fue mayoritariamente de tipo invasivo ductal. No se incluyeron pacientes de estadio 4 y fueron pocas las de estadio 3, excepto un estudio que incluyó un 28% (52). Aunque tampoco se establecieron requisitos estrictos sobre el estado de los ganglios linfáticos o el tamaño o grado tumoral, se observaron ciertas diferencias entre los estudios que administraron la RIO como monoterapia o como refuerzo: mayor proporción de pacientes con tumores menores de 2 cm (86% vs 68%), con ganglios negativos (78% vs 67%) y menor proporción de tumores de estadio 3 (15% vs 25%). De esta manera, al incluir mayor número de pacientes con mejor pronóstico, la RIO como monoterapia obtuvo mejores resultados.

Parece existir una importante diferencia entre el porcentaje de mujeres con cáncer de mama que son seleccionadas para RIO, inicialmente y durante la cirugía, y que finalmente la reciben, como lo muestra el estudio de Guenzi et al. (85) en el que únicamente el 43% de las pacientes inicialmente seleccionadas recibieron RIO.

Debido a ello y a la creciente utilización de las técnicas de APBI para el tratamiento de los estadios iniciales del cáncer de mama, la *American Society*

for Radiation Oncology (ASTRO) (86) y el Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) (33) establecieron una serie de recomendaciones sobre aquellos grupos de pacientes en los que sería aconsejable utilizar APBI, en los que estaría contraindicado o en aquellos en los que debería aplicarse con precaución (anexo B).

De todas formas, estas recomendaciones no son aplicables a la RIO ya que, habitualmente, el examen patológico y molecular del tumor no está disponible antes de administrar la RIO. Leonardi et al. (79) estratificaron 1822 pacientes radiadas exclusivamente con 21Gy (71) en las categorías de GEC-ESTRO. Para estos autores, estos criterios permiten la selección de “candidatas adecuadas” para las que la RIO sería una opción aceptable y con baja tasa de recurrencia local, pero no diferencian entre las “posibles candidatas” y las “contraindicadas” ya que la tasa de fracaso es similar pero la supervivencia no difiere significativamente de las candidatas adecuadas (tabla 22). Mediante regresión de Cox se observa que el incremento del riesgo de recurrencia está significativamente asociado a la edad (<50 años), al tamaño tumoral (>2 cm), a la presencia de invasión linfovascular, a la enfermedad multicéntrica y a los ganglios positivos.

Aplicando los criterios ASTRO (78) se observa una buena correspondencia entre los resultados del estudio de Veronesi y los grupos propuestos, lo que indicaría que estos criterios identifican adecuadamente las pacientes en las que la RIO puede ser una alternativa efectiva y en las que estaría contraindicado a diferencia del anterior. Mediante regresión de Cox se identifica la edad (<50 años), la invasión linfovascular difusa (detectada en dos o más bloques), la afectación ganglionar extensa y el grado tumoral elevado como los factores pronósticos más relevantes de recidiva local (IBR), coincidiendo con el caso anterior. Comparando ambas recomendaciones, los criterios GEC-ESTRO clasifican de riesgo bajo un mayor porcentaje de pacientes que los ASTRO y presentan una menor proporción de pacientes no clasificadas (tabla 22).

Tabla 22: Aplicación de las recomendaciones GEC-ESTRO y ASTRO

	Candidatas adecuadas (riesgo bajo)		Posibles candidatas (riesgo intermedio)		Contraindicadas (riesgo alto)		No clasificadas	
	GEC-ESTRO	ASTRO	GEC-ESTRO	ASTRO	GEC-ESTRO	ASTRO	GEC-ESTRO	ASTRO
% Pac	31,4	16,1	25,7	38,0	42,1	44,5	0,38	1,4
IBR	1,9%	1,5%	7,4%	4,4%	7,7%	8,8%	-----	
DM	1,4%	1,5%	1,7%	1,7%	3,9%	3,9%		
SG	98,6%	98,6%	97,0%	97,5%	94,4%	95,2%		
SLE	90,8%	91,6%	85,9%	88,0%	81,5%	80,8%		

% pac: porcentaje de pacientes clasificadas; IBR: recurrencia ipsilateral a 5 años (p=0,001 GEC-ESTRO) (p=0,003 ASTRO); DM: metástasis a distancia (p=0,016 GEC-ESTRO) (p=0,047 ASTRO); SG: supervivencia global (p=0,004 GEC-ESTRO) (p=0,039 ASTRO); SLE: supervivencia libre de enfermedad (p=0,004 GEC-ESTRO) (p=0,0005 ASTRO)

5.2 Discusión de la eficacia/efectividad

La efectividad de la RIO como tratamiento adyuvante o como alternativa al tratamiento convencional se evaluó en términos de recurrencia, supervivencia, resultados cosméticos y calidad de vida.

5.2.1 Recurrencias y supervivencia

Las tasas de recurrencia de los estudios se presentaron tanto crudas como calculadas por el método actuarial, por lo que no siempre fueron comparables. Éstas fueron en general bajas y en algún caso inferior al 1,5% a 2-5 años con ambas modalidades de tratamiento (57, 59, 68, 72).

Para la mayoría de las mujeres con cáncer de mama inicial (estadio I-II), la cirugía conservadora seguida de radioterapia resulta igual de eficaz que la mastectomía, por lo que se considera el tratamiento de elección (“gold standard”), y las tasas de supervivencia de las mujeres que reciben ambos tratamientos son similares (19).

- RIO como refuerzo

La RIO como sustituta del refuerzo convencional de radiación muestra una tasa de recidiva y metástasis a cinco años entre el 1,3% y el 6,5% (56, 57) y entre el 1,7% y el 5,5% (52, 57), respectivamente. La mayoría de las recidivas se localizaron a nivel local, siendo como máximo del 3% e indicando un estudio (un elevado riesgo en mujeres menores de 50 años) (52).

Las principales ventajas de la técnica de RIO son la localización exacta del refuerzo de radiación sobre el lecho tumoral y el momento del tratamiento, lo que ejercería un gran impacto sobre el microentorno del tumor. Ello explicaría el elevado control local de la enfermedad (87), ya que al reducir el intervalo de tiempo entre la cirugía y la radiación se reduciría el riesgo de recidiva local (88).

El inicio de la radioterapia externa convencional suele depender de diversos factores como la disponibilidad del servicio, el tiempo de recuperación tras la cirugía y la administración de tratamientos adyuvantes. Por ejemplo, si la paciente está siendo tratada con quimioterapia, normalmente se retrasa la radiación hasta que la quimioterapia finaliza pero, si no recibe quimioterapia la radioterapia normalmente comienza tras la cirugía.

La administración de un refuerzo de RIO en el mismo acto quirúrgico que la extirpación del tumor elimina el intervalo de tiempo existente entre la cirugía y la administración del primer tratamiento radioterápico, por lo que la inmediatez del tratamiento podría tener un efecto beneficioso en la prevención del desarrollo de metástasis (89). El intervalo de tiempo entre la intervención (cirugía conservadora y la RIO) y la administración de la radiación externa, fue recopilado por tres estudios (57-59). Aunque no existe un criterio definido sobre el intervalo de tiempo óptimo, se considera que si es demasiado amplio existiría mayor probabilidad de recidiva y si es demasiado breve, aumentaría el riesgo de complicaciones (36). Aunque algunos estudios no encontraron una asociación entre la prolongación del intervalo de tiempo entre la administración de la RIO y la EBRT y el fracaso local (59), otros sugieren que intervalos superiores a 9 semanas se asociarían con un aumento del riesgo de muerte y que retrasos de 20-26 semanas reducirían de forma significativa la supervivencia (90). En esta revisión, dos estudios tuvieron un intervalo medio de tiempo superior a 30 días (entre 36 y 96 días), con una incidencia de metástasis a distancia a los 5 años entre 5,4%-9,9% y de recurrencias locales del 1,5% (57, 59), mientras que otro estudio con un intervalo medio de 22 días obtuvo al año un 2,5% de metástasis a distancia y ninguna recurrencia local (58).

La eficacia del refuerzo convencional de radiación ha sido probada en numerosos ensayos clínicos, como el de la EORTC “boost vs no boost” (26) o el START-B (91), con resultados a 5, 6 y 10 años (tabla 23). Los obtenidos con la RIO a primera vista parecen acordes a los obtenidos en estos ensayos, con una proporción de pacientes con ganglios positivos superior a la que presentan los ensayos (27%-30% con RIO vs 21% EORTC, 23% START-B) (52, 56, 57)). Sin embargo, la falta de comparabilidad en cuanto a las características de las pacientes, periodo de estudio, protocolo de tratamiento o tiempo de seguimiento, además de la inexistencia de ensayos clínicos aleatorios que avalen la mayor efectividad de la RIO frente a la radioterapia externa convencional y la falta de rigor metodológico presentado por los estudios, no permite establecer conclusiones específicas sobre su posible utilización como sustituto del refuerzo externo de radiación convencional.

Tabla 23: Resultados de los ensayos EORTC “boost vs no boost” y START-B y de los estudios de la RIO

	EORTC		START-B		RIO
	No boost (50Gy) 2Gy/fracc	Boost (50Gy+16Gy) electro/iridio	50Gy+10Gy (25 fracc)	40Gy+10Gy (14 fracc)	20Gy+45-50Gy
Estadio	T1-2 N0-1 M0		T1-3 N0-1 M0		T1-3 N0-3 M0
Caract	1989-1996 <70 años Rayos X alta energía o tele-cobalto		1999-2001 >18 años -----		1998-2008 >55 años media Rayos x baja energía (20Gy) o electrones (12Gy)
IBR	10,2% 10 años	4,1% 5 años 6,2% 10 años	3,2% 6 años	2,6% 6 años	1,3%-6,5% 5 años
DM	16,1% 10 años		11,0% 6 años	7,8% 6 años	1,7%-5,5% 5 años
SG	91% 5 años 82% 10 años		---	---	87%-91% 5 años 91% 7 años

IBR: recurrencias; DM: metástasis a distancia; SG: supervivencia global

Los estadios iniciales de la enfermedad parecen ser los más beneficiados en cuanto a control local. Aunque en los estudios donde no se estableció ningún tipo de restricción en cuanto al tipo de tumor, estadio, estado de receptores hormonales o ganglios afectados se observó una incidencia de recurrencias locales y metástasis a 3 y 5 años similar, es preciso decir que en ellos más del 95% de las pacientes eran de estadios T1-T2 (51, 52, 59). Ningún estudio analizó el impacto de la RIO en el tratamiento del cáncer de mama recidivante o metastásico.

Tan sólo tres estudios aportan datos en relación a la supervivencia (56, 57, 59), siendo del 87%-91% a los 5-7 años. Estos resultados son similares a los datos de los registros internacionales (89% a 5 años) (8) y a los del ensayo de la EORTC “boost vs no boost” (26). Las pequeñas diferencias pueden deberse a la baja calidad de los estudios, al breve periodo de seguimiento y al escaso tamaño muestral, además de la diferencias en función de la raza, ya que para el mismo corte de edad (>50 años), la supervivencia a los 5 años en la raza blanca es un 12% superior a la negra (8). A pesar de ello, no se observa que la RIO mejore de forma significativa la supervivencia; siendo necesarios estudios de mayor calidad para su confirmación.

- RIO como monoterapia

Tras 4 años de seguimiento, el ensayo clínico TARGIT-A obtuvo mayor proporción de recurrencias locales en las pacientes tratadas con RIO que el tratamiento convencional, aunque sin que las diferencias fuesen estadísticamente significativas (60).

A pesar de que todos los estudios con grupo de comparación obtienen mayor tasa de recurrencias en las pacientes tratadas con RIO, las diferencias nunca fueron significativas. Por otra parte, al comparar los resultados del ensayo TARGIT-A con el tratamiento convencional utilizado en los ensayos EORTC (26) y START-B (91), la RIO parece presentar mejores resultados de recurrencia (tabla 24), si bien las diferencias en el protocolo de tratamiento, características de las pacientes o periodo de seguimiento no permite la comparabilidad de los resultados. Además la mejora de las técnicas de delineación de la cavidad tumoral, la evolución del protocolo del tratamiento adyuvante o las diferencias en cuanto a la radiación administrada (dosis, energía) podría explicar gran parte de estas diferencias, desconociendo en qué medida los resultados incluidos proporcionan una información válida y aplicable.

Tabla 24: Resultados de los ensayos EORTC, START-B y TARGIT-A

	EORTC		START-B		TARGIT-A	
	No boost 50Gy	Boost 50Gy + 16Gy	50Gy + 10Gy	40Gy + 10Gy	20Gy	56Gy +/- 10-16Gy
IBR	10,2% 10 años	4,1% 5 años 6,2% 10 años	3,2% 6 años	2,6% 6 años	1,22% 4 años	0,95% 4 años
DM	16,1% 10 años		11,0% 6 años	7,8% 6 años	2,75% 3,5 años*	---
SG	91% 5 años 82% 10 años		---	---	100% 3 años*	---

IBR: recurrencias; DM: metástasis a distancia; SG: supervivencia global

(*) Resultados procedentes del 4,8% de los pacientes del ensayo

Hasta el momento sólo se dispone de los resultados preliminares de un único ECA (TARGIT-A) con diversas limitaciones, comentadas anteriormente, que no aclaran completamente la incertidumbre existente. Por otra parte, el *European Institute of Oncology de Milán* ha realizado otro ECA, conocido como ELIOT, en el que compara la RIOe con la radioterapia externa convencional en más de 1200 mujeres. Por el momento no se dispone de la publicación completa de sus resultados, únicamente los presentados en mayo del 2012 en el congreso GEC-ESTRO, que indican que las pacientes

tratadas RIOe presentaron un incremento significativo del riesgo de recurrencias (92), lo que añade más dudas sobre la sustitución de la radioterapia externa convencional por la administración de una única dosis de RIO.

En el ensayo ELIOT se extirpa mayor cantidad de tejido mamario (cuadrantectomía) que con TARGIT-A y el volumen que recibe la radiación es mayor ya que incluye el lecho quirúrgico y un margen de 2-3 cm por lo que sería previsible obtener mejores resultados que con TARGIT. Sin embargo un estudio observacional anterior en 1822 mujeres sometidas a RIOe (71) mostró una incidencia de recurrencias del 7,5% a 10 años, superior a la de la radioterapia externa convencional y a la de TARGIT-A.

Las recidivas locales presentan un tiempo medio de recurrencia próximo a 4 años y las distantes de 7 años (93). En el ECA TARGIT-A, como se comentó anteriormente, las recidivas aparecen a los 2 años de seguimiento y sólo el 19% de las pacientes completan los 4 años de seguimiento, mientras que en ELIOT aparecen a los 2,4 años de media, por lo que se considera que el tiempo seguimiento podría ser insuficiente.

El estudio de Intra et al. (70) es el único que incluye mujeres con cáncer de mama primario radiadas previamente y sometidas a cirugía conservadora y RIO. Tras un seguimiento de 4 años observa una tasa de recurrencia local del 9% y de metástasis del 7%, siendo las más altas de todos los estudios incluidos, posiblemente debido al escaso tamaño muestral.

Alrededor del 20%-25% de las pacientes con cáncer de mama precisan mastectomía, donde la extirpación del complejo areola-pezones (NAC) incrementa la sensación de mutilación. Para disminuir el impacto psicológico se ha propuesto preservar el NAC y administrar una dosis de RIO para reducir el riesgo de recidivas (94). A pesar de que se considera que la preservación del NAC aumenta el riesgo de recurrencias, Petit et al. obtienen una incidencia de recurrencia local similar a la mastectomía (72), sin embargo no existen ensayos clínicos aleatorios que confirmen su eficacia.

Una única serie de casos (71) recoge la supervivencia como variable de resultado, siendo del 89% a los 10 años similar a la de los registros internacionales (8). Aunque el ensayo TARGIT-A no registró datos de supervivencia, un estudio de una subpoblación de éste observó mayor supervivencia en las pacientes tratadas con RIO aunque con un seguimiento de 3 años y evaluando sólo una muestra no representativa del ensayo (5%) (64). En definitiva, los resultados sugieren que la RIO no produce una mejora sig-

nificativa de la supervivencia, siendo necesario realizar estudios de mayor calidad para confirmarlo.

5.2.2 Resultados cosméticos

- RIO como refuerzo

Un único estudio con escaso seguimiento y tamaño muestral informó de esta variable (55), y a pesar de que un alto porcentaje de pacientes obtienen resultados de buenos a excelentes, la RIO no mejora los resultados del tratamiento convencional.

Se ha demostrado que dosis elevadas de radiación se asocian con peores resultados cosméticos (95), sin embargo, con la RIO utilizando dosis elevadas de radiación se obtienen resultados buenos y/o excelentes en un alto porcentaje de pacientes (26, 55). Esto podría deberse a la excelente delimitación de la cavidad tumoral y homogeneidad de la dosis, que se atenúa rápidamente al incrementar la profundidad en el tejido y a la menor radiación de la piel, ya que se administra directamente sobre el lecho quirúrgico. También se han descrito como factores predictores de peores resultados cosméticos, la localización del tumor primario en cuadrantes inferiores de la mama, el volumen de escisión, el hematoma y/o infección y el estadio II (26). Con la RIO, el volumen de tejido mamario que se extirpa es pequeño, ya que generalmente se realiza una escisión local o lumpectomía, por lo que a priori se asociaría con menor número de complicaciones inherentes a la cirugía, características que podrían impactar positivamente en los resultados. Sin embargo, estos resultados no mejoran los del tratamiento convencional y como se comentó anteriormente la escasa calidad de la evidencia de los estudios recuperados y la falta de ensayos clínicos aleatorios limitan seriamente la validez de los mismos.

- RIO como monoterapia

Los resultados cosméticos de la aplicación de la RIO como monoterapia suelen ser buenos o excelentes en un porcentaje muy elevado de pacientes de bajo riesgo. A pesar de que fueron escasos los estudios que recogieron estas variables y la heterogeneidad en su medida (68, 69, 72), los resultados globales resultaron satisfactorios y la técnica fue bien valorada por las pacientes, encontrando diferencias significativas a favor de la RIO en un estudio (69).

Alrededor del 30% de las pacientes sometidas a radiación externa experimentan cambios moderados en la apariencia de la mama y no más de un 3% cambios severos, relacionando las menores incidencias con las menores dosis de radiación (91). Con la RIO, utilizando una dosis de radiación superior, la incidencia de cambios moderados en la asimetría ($\leq 1/3$ del volumen) desarrollados al año es similar a la radiación externa y disminuye con el tiempo, mientras que los cambios graves de la asimetría, aunque también disminuyen con el tiempo, son superiores a la radiación convencional (68).

La edad avanzada parece no ser un factor limitante de la técnica, habiéndose obtenido excelentes resultados a los 6 meses del tratamiento (96).

Características que explicarían los excelentes resultados cosméticos obtenidos serían la excelente delineación de la cavidad tumoral, al realizarse bajo inspección visual directa en lugar de las técnicas de aproximación, la homogeneidad de la dosis, la exclusión del campo de radiación de estructuras sensibles y la menor radiación de la piel. Sin embargo, al igual que con la RIO utilizada como refuerzo, la baja calidad de los estudios no permite establecer conclusiones sólidas al respecto.

5.2.3 Calidad de vida

Sólo un estudio aporta datos sobre calidad de vida (62), observando que ciertos parámetros, como la actividad diaria y la profesional o el desarrollo de síntomas en la mama y el brazo mejoran de forma significativa tras el tratamiento con RIO, en comparación con la radiación externa. Otros parámetros, como la presencia de dolor persistente (63), la autoestima e imagen corporal, la ansiedad y depresión, la fatiga o el estado de salud general son comparables. Debido a que estos resultados proceden de experiencias unicentro y del análisis del 14,5% de las pacientes del ensayo TARGIT-A, sus resultados no son extrapolables ni adecuados para establecer conclusiones.

Otro aspecto a tener en cuenta es el derecho de elección de las pacientes entre las diferentes opciones de tratamiento. En ocasiones, la elección entre la mastectomía y cirugía conservadora con radioterapia externa hacía que las mujeres se decantasen por la primera opción debido al riesgo de recurrencia, la duración de la radioterapia, sus efectos secundarios y el impacto en la calidad de vida (27). Si como alternativa se ofreciese la cirugía con RIO, a juicio de algunos autores cabría la posibilidad de que muchas mujeres prefiriesen la comodidad del tratamiento y la posible reducción de efectos adversos, aunque el riesgo de recidiva fuese algo mayor (81).

5.3 Discusión de la seguridad

La seguridad de la técnica, tanto a corto como a largo plazo, se evaluó teniendo en cuenta la aparición de una gran variedad de efectos adversos que, para facilitar su análisis, se englobaron en: presencia de infecciones y úlceras, seromas y hematomas, fibrosis, dolor, edema y linfedema, necrosis grasa y liponecrosis y toxicidad en la piel, que incluye a su vez el desarrollo de telangiectasias, engrosamiento de la piel o retracción. A su vez, en función de su aparición durante el tratamiento, los efectos adversos se clasificaron en agudos o tardíos.

Los criterios utilizados para determinar el grado de intensidad de las complicaciones fueron diversos: sistema RTOG/EORTC (anexo K), SOMA-LENT (anexo L), CTC, resultados mamográficos o escalas propias. Cada sistema analiza diferentes criterios, con mayor o menor exhaustividad, que oscilan entre los 30 incluidos en el RTOG/EORTC a los 152 de SOMA-LENT, lo que dificulta y limita la comparación de los mismos.

El uso terapéutico de la radiación se basa en alcanzar un efecto local sobre las células tumorales sin dañar los tejidos normales, sin embargo en los últimos años se observado un incremento progresivo en la gravedad de los efectos tardíos, lo que podría comprometer los beneficios a largo plazo de la radioterapia postoperatoria (97) y justificaría el amplio desarrollo que las técnicas de radiación han experimentado en los últimos años.

Ninguno de los estudios incluidos valoró la seguridad de la RIO en el tratamiento de las recurrencias locales en pacientes previamente sometidas a cirugía conservadora y radiación externa, ya que en todos los casos las pacientes presentaban tumores primarios en estadios iniciales, razón por la que no se han podido establecer conclusiones al respecto.

La mastectomía suele ser la opción más recomendada para las pacientes que han desarrollado recurrencias secundarias de un tumor primario previamente tratado de manera convencional, ya que la tolerancia de los tejidos normales no permite administrar un segundo tratamiento completo de radioterapia externa sobre la mama debido a las altas dosis de radiación acumulada (38, 98). Por ello, la irradiación previa de la mama es considerada una contraindicación para la administración de la radioterapia externa adyuvante sobre la mama o el tórax, ya que conlleva un alto riesgo de desarrollar complicaciones a largo plazo, como necrosis en los tejidos blandos, toxicidad cardíaca o pulmonar, fibrosis o dolor severo (98). Por otra parte, una de las limitaciones de la RIO es que la radiación se administra antes de conocer los resultados del

análisis anatómico-patológico, por lo que las pacientes tratadas con RIO que presenten márgenes quirúrgicos inadecuados podrían precisar radiación externa posterior, incrementando la morbilidad asociada a la radioterapia (37).

Debido al elevado porcentaje de pacientes que desarrollan recurrencias en la periferia del tumor primario (>85%) y al riesgo asociado a la administración de un segundo tratamiento de radioterapia externa, la reirradiación parcial de la mama podría plantearse como alternativa útil en el caso de pacientes que rehúsan realizar mastectomía o en los que es crítico administrar nuevamente radioterapia externa adyuvante, si bien no está exenta de riesgos, por lo que es necesario la realización de estudios de calidad para poder establecer conclusiones al respecto.

5.3.1 RIO como refuerzo

- Toxicidad aguda

En general, la toxicidad aguda fue de carácter medio y similar a la de la radiación externa (WBRT). La mayoría de las complicaciones fueron de escasa importancia, resolviéndose en algunos casos con el paso del tiempo, sin embargo no se observa una mejora significativa con respecto a la radioterapia externa. Las complicaciones más frecuentes fueron la induración palpable mostrando frecuencias similares con ambos tratamientos y el edema que fue muy superior tras la WBRT.

La toxicidad perioperatoria (1 mes) desarrollada con la RIO fue mayor que con la del tratamiento convencional, aunque en general fue de escasa importancia y disminuyó o desapareció con el tiempo. La mayor toxicidad se produjo en la piel, al igual que el tratamiento estándar (99), sin embargo el área que recibió el refuerzo intraoperatorio desarrolló menos complicaciones que el resto de cuadrantes que recibieron la radiación externa, lo que sugiere un impacto positivo de la RIO. También destaca la formación de seromas, cuya frecuencia parece similar con ambas terapias, aunque al utilizar la tomografía en lugar de la palpación, la RIO presentó incidencias mucho mayores (54).

Sin embargo, hay que destacar que estos resultados proceden únicamente de dos estudios (55, 58): en uno de ellos, el 30% de las pacientes tratadas con WBRT recibió un refuerzo adicional externo, presentando éstas las toxicidades más altas y, en el otro caso, la medida del seroma tras la RIO se realizó con mayor antelación, lo que podría sesgar los resultados. Aunque no se encontraron diferencias significativas respecto a la edad, estadio, intervalo

de tiempo entre cirugía-WBRT o tratamiento adyuvante, la escasa calidad de los estudios no permite establecer conclusiones firmes.

- Toxicidad tardía

La toxicidad de la técnica a largo plazo fue baja y de poca gravedad. Al igual que en el apartado anterior, estos resultados no representan una mejora significativa de la radioterapia externa, si bien proceden de un reducido número de estudios (53, 56-58) y con un periodo de seguimiento máximo de 5 años, lo que limita la validez y el formulación de conclusiones.

Tanto la cirugía conservadora como la radioterapia externa de la mama producen diversas complicaciones que se resumen en la tabla 25 (19):

Tabla 25: Efectos adversos inherentes a la cirugía conservadora y a la radioterapia externa

Tratamiento	Efectos secundarios
Cirugía conservadora	<p>-Dolor y/o dolor crónico neuropático en la pared torácica, axila y/o brazo que no desaparece con el tiempo y que afecta al 20%-30% de las pacientes.</p> <p>-Inflamación temporal, sensibilidad, tejido cicatricial rígido en el área de la cirugía, infección y sangrado.</p> <p>-Cambios en la forma o simetría de las mamas que se asocia con la proporción de tejido extirpado.</p> <p>-Linfedema (especialmente relacionado con la disección de los ganglios linfáticos axilares) que afecta al 30% de las mujeres sometidas a disección completa y al 3% de las mujeres sometidas a biopsia del ganglio centinela, y cuya probabilidad de aparición aumenta con la administración de radiación tras la cirugía. La radioterapia axilar en pacientes sometidas a disección axilar aumenta el riesgo de edema del brazo de un 13% a un 18% con radioterapia adyuvante (17).</p> <p>-Limitaciones en el movimiento del brazo y hombro o adormecimiento de la piel (tras la disección de los ganglios linfáticos).</p>
Radioterapia externa	<p>-A corto plazo: inflamación y pesadez de la mama, cambios en la coloración de la piel del área tratada (enrojecimiento y sequedad similar a quemaduras solares) y cansancio, que generalmente desaparece o mejora unas semanas después del tratamiento.</p> <p>-Frecuentes: fibrosis, fatiga, inflamación, cambio del tamaño de la mama, toxicidad en la piel (ampollas, enrojecimiento, decoloración o hiperpigmentación de la piel), dolor en la zona radiada (mama y pecho) y necrosis grasa. A largo plazo, retracción de la piel y edema en el brazo, mano y pecho (linfedema) o pérdida de cabello en caso de que se la axila sea radiada</p> <p>-Poco frecuentes: plexopatía braquial (daño en los nervios del brazo) que produce entumecimiento, dolor y debilidad del hombro, el brazo y la mano, complicaciones cardíacas (daño cardíaco, aceleración de enfermedad coronaria) o neumonitis (inflamación del tejido pulmonar con tos, fiebre, cansancio y dificultad para respirar). Estas complicaciones se producen de forma ocasional pero requieren cuidados médicos urgentes.</p> <p>-En muy raras ocasiones puede debilitar las costillas y ocasionar fracturas y producir angiosarcoma.</p> <p>-A largo plazo, problemas con la lactancia o con la reconstrucción de la mama.</p>

Fuente: elaboración propia

Los efectos tóxicos de la radiación presentan una gran variabilidad individual aunque se pueden minimizar con las actuales técnicas de administración de radiación y con una cuidadosa delimitación del volumen a irradiar (17), observando que ninguna paciente tratada con RIO experimentó gran número de estas complicaciones.

Diversos ensayos prueban que, tras 5 años, el uso de regímenes hipofraccionados de radiación consistentes en administrar una menor dosis total en menos fracciones pero con dosis diarias superiores, no incrementan la toxicidad del tratamiento estándar e incluso se asocian con una menor incidencia de efectos adversos, especialmente la toxicidad de la piel, el dolor e inflamación del área afectada, la rigidez de hombros y la movilidad del brazo. A los 5 años de administrar la radioterapia, hasta el 40% de las pacientes indican cambios moderados o graves en la mama y un tercio de las pacientes se ve afectada por dolor moderado o grave en brazo y hombro (100).

Tras la RIO, un alto porcentaje de pacientes (92%-99%) no presentan diversas complicaciones como la aparición de úlceras, edema, linfedema o hiperpigmentación, y en el resto son mayoritariamente de gravedad media (grado II-III) como, la presencia de dolor fuerte y regular (grado II-III) que pese a ser algo más frecuente no supera el 10% en ningún caso. Los peores resultados de fibrosis, dolor, edema o retracción se muestran en el estudio de Ivaldi (58), que pueden deberse a que analiza mujeres premenopáusicas, aunque las incidencias de úlcera, linfedema o telangiectasia son similares al resto de los estudios. En este estudio, al tener el menor seguimiento de todos, cabría esperar peores resultados con un seguimiento superior.

Los resultados de los estudios apuntan a que la RIO administrada como refuerzo ejerce un impacto positivo en la calidad de vida ya que reduce la presencia del dolor y linfedema y mejora la movilidad de las extremidades. Hay que tener en cuenta que los datos aportados proceden del 63% de las pacientes elegibles (56, 57) por lo que es probable que exista un alto riesgo de sesgo. Además, son estudios que utilizan una metodología observacional y descriptiva, lo que limita la validez de sus resultados.

De todas las complicaciones analizadas, las más frecuentes con el uso de la radiación intraoperatoria fueron la fibrosis, la necrosis grasa y la toxicidad en la piel, aunque al igual que las complicaciones anteriores no alcanzaron el grado más grave y concuerdan con las más habituales del tratamiento estándar.

En relación a la fibrosis, el ensayo de la EORTC indica a los 10 años de seguimiento, un aumento significativo de los grados más importantes de fibrosis, tanto en la zona que recibe el refuerzo como en toda la mama, especialmente con la administración de las dosis de radiación más altas (26). La RIO produce una fibrosis que alcanza como máximo el grado moderado (III) con una incidencia algo superior a la del ensayo. Como se comentó anteriormente, hay que tener en cuenta que los datos proceden del 51%, 53% y 29% de las pacientes (56-58), el periodo de seguimiento es mucho menor (máximo 5 años) y la metodología de los estudios es observacional y descriptiva. Aunque se ha indicado una asociación entre el tamaño del aplicador utilizado y la aparición de fibrosis tardía y el seroma (57), no ha podido confirmarse ya que ningún otro estudio analizó este efecto.

La necrosis grasa es una complicación postquirúrgica frecuente de la radioterapia que se presenta en forma de quistes oleosos o calcificaciones. Comparando específicamente la aparición de necrosis grasa tras la administración de un refuerzo intraoperatorio o externo, la RIO aumenta significativamente su incidencia, además de ser de mayor volumen y extensión (53). Tampoco se ha podido confirmar esta relación ya que sólo uno de los estudios incluidos aporta este dato.

Una de las ventajas de la RIO es la reducida exposición de la piel, ya que la radiación se administra directamente sobre el lecho quirúrgico. Los resultados de los estudios parecen confirmarlo, ya que con un seguimiento de 5 años no más del 20% de las pacientes sufren telangiectasia e hiperpigmentación o retracción, y en todos los casos fue de escasa gravedad (56-58). Sin embargo, al comparar los efectos producidos por la administración intraoperatoria y externa de un refuerzo de radiación, la RIO produjo mayor engrosamiento de la piel y mayor formación de cicatrices de grado III-IV (53).

5.3.2 RIO como monoterapia

- Toxicidad aguda

La toxicidad aguda fue analizada en un reducido número de estudios, siendo además de escaso rigor metodológico ya que el ensayo clínico TARGIT-A no recogió estos datos, lo que dificulta establecer conclusiones definitivas.

La toxicidad perioperatoria (1 mes) con la RIO fue baja, aunque al compararla con el tratamiento convencional presentó peores resultados, destacando especialmente la formación de edema y necrosis, además de tar-

dar casi el doble de tiempo en cicatrizar la herida (RIO 13-22 días vs WBRT 9-14 días) (69).

A largo plazo (6 meses), el tratamiento convencional presentó una toxicidad generalmente muy baja. La toxicidad de grado III fue extremadamente baja y afectó especialmente a la piel en forma de dermatitis, a la simetría y al linfedema de la mama; la de grado IV se presentó en muy raras ocasiones y el resto de complicaciones fueron de gravedad moderada (grado II) (99). El seroma fue la complicación postoperatoria más habitual, alcanzando incidencias similares tanto con la RIO como con el tratamiento convencional (70, 71). Con la RIO destaca la formación de hematomas y necrosis, que parece ser más frecuente en mujeres con mayor proporción de tejido graso (71).

Aunque la toxicidad es reducida con ambas modalidades de tratamiento, con la RIO se extirpa menor cantidad de tejido mamario y el perfil de riesgo de las pacientes es más favorable ya que presentan mayor proporción de receptores positivos y ganglios negativos y menor proporción de grados I a III (71). Estas diferencias podrían infraestimar la toxicidad del tratamiento, por lo que estos resultados hay que interpretarlo con precaución.

Se considera que por el elevado riesgo de toxicidad la tolerancia del tejido mamario no permite un segundo ciclo completo de radiación, incluso pasados los años. Sin embargo, Intra et al. (70), evaluó la toxicidad aguda (1 semana) de un grupo de mujeres radiadas previamente debido a un linfoma maligno y obtuvo unos resultados similares a los estudios con mayor seguimiento, lo que sugeriría que la toxicidad alcanzada será muy superior a la de las mujeres que no han recibido radiación alguna.

- Toxicidad tardía

Como se comentó anteriormente, los efectos tóxicos de la radiación presentan una gran variabilidad individual pero se pueden minimizar con las actuales técnicas de administración de radiación y con una cuidadosa delimitación del volumen a irradiar (17).

La toxicidad tardía de la RIO como monoterapia fue analizada en 9 estudios, siendo en general moderada, por lo que la técnica se podría considerar segura. Sin embargo, la mayoría de las complicaciones analizadas presentaron una incidencia ligeramente superior a la del tratamiento convencional con radiación externa, aunque ninguna de ellas resultó estadísticamente significativa. Además, al comparar los resultados del ensayo

TARGIT-A con el resto de estudios se obtuvieron resultados contradictorios, lo que dificulta la formulación de conclusiones.

En el ensayo TARGIT-A, las diferencias encontradas entre la administración de la RIO y el tratamiento convencional no fueron significativas, por lo que sus autores consideraron la técnica segura con una toxicidad comparable a la del tratamiento convencional. Sin embargo, hay que indicar que los resultados del grupo intervención se presentaron de manera conjunta, por lo que no se puede diferenciar qué parte del efecto se debe a la administración única de la RIO o al impacto de la radiación externa (que se administró en el 15% de las pacientes). Además, únicamente informa de las complicaciones clínicamente más relevantes, por lo que se podría haber perdido información de interés. Tres de las seis complicaciones más importantes fueron similares en ambos grupos: el hematoma que precisa intervención quirúrgica, la infección que precisa tratamiento antibiótico o intervención quirúrgica y la toxicidad mayor definida como rotura de la piel o retraso en la cicatrización o toxicidad RTOG de grado 2 o superior. El resto de complicaciones presentaron resultados contrapuestos: el seroma que precisa más de tres aspiraciones fue más frecuente en el grupo intervención, siendo la única complicación con diferencia significativa, y la toxicidad RTOG de grado III o IV que fue superior con la radioterapia externa convencional (60).

Varios autores que detallan de forma más específica la aparición de efectos adversos en pacientes pertenecientes al ensayo TARGIT-A, observan resultados contradictorios: Engel et al. observan mayor número de cambios significativos con la RIO, especialmente calcificaciones y necrosis grasa, que no sólo es más frecuente sino de mayor tamaño (65); Rivera et al. también observan esta tendencia respecto a la necrosis grasa, con una incidencia 3 veces superior con la RIO, aunque no observa ese efecto en las calcificaciones, que al igual que la fibrosis, retracción y engrosamiento de la piel no muestran diferencias significativas con ambos tratamientos (66). También se ha observado que la asociación de RIO a la WBRT aumenta la incidencia de hematomas y seromas (65), y que la administración exclusiva de RIO reduce la incidencia de telangiectasia, retracción y dolor (64).

Hay que mencionar que la proporción de pacientes pertenecientes al ensayo analizados en estos estudios no es representativa, ya que incluyen entre el 1,5% y el 5,5% de la población total (64-66). Además, se tratan de experiencias unicéntricas que podrían estar sujetas a diferencias intercentros en cuanto a la aplicación de la técnica, o a variabilidades geográficas (características individuales o respuesta al tratamiento) lo que reduce de manera importante la validez externa de sus resultados. Además, el escaso tamaño

muestral, la variabilidad en el periodo de seguimiento y la heterogeneidad en la valoración de los resultados limitan también su validez.

Por otra parte, estudios independientes al ensayo muestran resultados contradictorios. Así, el estudio de Veronesi et al. (71) obtiene mayor incidencia de seroma y hematoma que el indicado en TARGIT-A para la RIO, y menor incidencia de infección, fibrosis, dolor y edema. Estas diferencias pueden deberse a que en este estudio las dimensiones del tumor fueron menores y el volumen de escisión superior, realizándose cuadrantectomía en lugar de lumpectomía. Tanto el tamaño muestral como el periodo de seguimiento fueron comparables a los del ensayo clínico, aunque no hay que olvidar que se trata de un estudio de tipo observacional y descriptivo y por tanto sujeto a mayor número de sesgos, por lo que es recomendable esperar a la publicación de los resultados del ensayo clínico ELIOT iniciado por este grupo de investigadores (EIO) en el año 2000.

En relación a la fibrosis, Intra (70), utilizando los mismos criterios de toxicidad que Veronesi (71), obtuvo las mayores incidencias de fibrosis de grado II, posiblemente debido a que evalúa mujeres previamente radiadas y a su menor periodo de seguimiento.

Una de las ventajas que se citan a favor de la RIO es la exclusión del campo de radiación de las estructuras sensibles, por desplazamiento o protección, y la menor radiación de la piel, ya que ésta se administra directamente en la cavidad quirúrgica. Al igual que en el tratamiento estándar, la toxicidad de la piel con la RIO fue una de las complicaciones más frecuentes, presentando los estudios resultados variables. En general, la RIO parece reducir la incidencia de telangiectasia e hiperpigmentación (64) y mejorar ligeramente la cicatrización (65) pero produce un aumento de las calcificaciones (65, 66), mostrando globalmente menor toxicidad que el tratamiento convencional. En cuanto a la afectación de los órganos de riesgo, Rampinelli et al. son los únicos que analizan específicamente la influencia de la radiación en el desarrollo de la fibrosis pulmonar, apoyando el uso de la RIO, ya que ésta presenta un riesgo 19 veces menor que la radiación externa convencional (67). Sin embargo, hay que recordar que se trata de un estudio de tipo observacional y descriptivo y de escaso seguimiento.

La necrosis grasa y el dolor fueron, junto con la toxicidad de la piel, las complicaciones más frecuentes tras la administración de la RIO, obteniendo todos los estudios peores resultados con la RIO, aunque ninguno de ellos mostró significación estadística (64-66, 73). Otra de las complicaciones que más preocupa a las pacientes es el linfedema, ya que reduce de forma impor-

tante la movilidad de las extremidades y puede estar asociado a la presencia de dolor. Esta complicación fue recogida únicamente por un estudio (64), que al igual que el resto mostró mayor incidencia con la RIO, aunque sin confirmación estadística.

En base resultados obtenidos, se considera que la RIO no mejora de forma significativa la toxicidad del tratamiento convencional, siendo necesarios estudios de mayor calidad para su confirmación.

5.4 Consideraciones de la técnica

Actualmente la radioterapia intraoperatoria se realiza en 10 centros hospitalarios españoles en el tratamiento de diversos tipos de tumores: Clínica Universitaria de Navarra (1984), Instituto Oncológico de Guipúzcoa (1986), Hospital San Francisco de Asís de Madrid (1991), Hospital General Universitario Gregorio Marañón (1995), Hospital Ruber Internacional (1997), Clínica La Luz (2004), Hospital Ramón y Cajal (2004), Hospital San Jaime de Torrevieja (2005), Clínica MD Anderson de Madrid (2006) y Hospital Provincial de Castellón (2008). Metodológicamente en la mayoría se utilizan los aceleradores lineales fijos que requieren el transporte del paciente anestesiado para la administración del tratamiento, siendo el Hospital de San Jaime uno de los primeros en incorporar aceleradores portátiles. Los centros con mayor actividad asistencial superan los 700 procedimientos y realizan en torno a 2-3 tratamientos programados semanales. Recientemente el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela y el Hospital Virgen de la Candelaria en Santa Cruz de Tenerife han implantado un programa de RIO.

La radioterapia intraoperatoria es una técnica compleja, que requiere un sistema organizativo complejo diseñado específicamente para coordinar este tipo de tratamiento y que precisa de la extrema colaboración de un equipo multidisciplinar que cuente con cirujanos, oncólogos, patólogos, radioterapeutas, radiofísicos, anestesistas, personal de enfermería, psicólogos y fisioterapeutas, aunque la mayor responsabilidad recae en el radioterapeuta (36, 46). Los pilares de un programa de RIO son la cirugía avanzada con criterio multidisciplinar, la disponibilidad de soporte anestésico intensivo y el control de calidad en radiofísica. También es necesario un trabajo dosimétrico de los especialistas en radiofísica y el establecimiento de protocolos escritos de actuación y responsabilidades con todos los profesionales implicados (físicos, técnicos en radioterapia, enfermería o médicos especialistas).

Existen dos posibilidades para su aplicación dependiendo del equipo de radiación utilizado: utilizar las salas blindadas o búnquer del acelerador lineal (equipos fijos de emisión de haces de electrones), que requieren el traslado del paciente anestesiado durante la intervención desde el quirófano hasta la sala y su regreso tras la irradiación o más recientemente gracias al desarrollo de los aceleradores lineales portátiles (Intrabeam, Novac-7, Mobetron, etc.) aplicarla en el propio quirófano, evitando la movilización de la paciente por lo que ésta gana en seguridad y facilita la administración del tratamiento. También existe la posibilidad de utilizar equipos de rayos-X de baja energía u otros dispositivos que contengan una fuente radioactiva de alta actividad de irradiación intracavitaria.

Al utilizar los aceleradores fijos adaptados para la RIO, el paciente anestesiado debe ser trasladado por el personal de quirófano a la sala de tratamiento. Es un procedimiento técnicamente complejo y relativamente ineficiente, ya que durante un tiempo considerable el acelerador no está disponible para otros usos debido a la preparación de la sala y la espera del paciente, lo cual incrementa el coste de la instalación. A largo plazo, no resulta una opción coste-efectiva cuando se añaden los costes de la máquina y de la protección radiológica (47).

Con los equipos portátiles, la aplicación del tratamiento se realiza dentro de los quirófanos ya existentes y hace que la logística necesaria para implantar un programa de RIO sea más sencilla (47). Las unidades portátiles están diseñadas para su uso en quirófanos sin blindaje adicional, pero los límites de exposición radiológica, los controles diarios de calidad y el tiempo necesario de calentamiento restringen su uso a un número reducido de pacientes por semana. Mills et al. calculó la carga de trabajo máximo para un quirófano convencional utilizando un dispositivo portátil (Mobetron®), e indica que es posible tratar un máximo de 4 pacientes por semana, por lo que si se prevé tratar mayor número de pacientes sería necesario utilizar más de un quirófano (47).

Otro aspecto a tener en cuenta son las medidas de protección radiológica. En el caso de utilizar aceleradores convencionales en un búnquer no se necesitan medidas específicas de protección, pero en el caso de utilizar dispositivos portátiles en quirófanos normales (no blindados), debido a la presencia de un campo de radiación (fuga de radiación de la cabeza del acelerador, de las paredes del aplicador o de la radiación producida en el paciente), es necesario disponer de blindajes fijos o móviles adecuados (composición, espesor, dimensión). Por ejemplo, si el acelerador no dispone de una barrera de protección (“beam-stopper”), se puede instalar una barrera

plomada móvil para absorber la radiación dispersa, que además reduce la dosis que reciben los técnicos a menos de 1 mSv/año, estando situados a una distancia de 3 metros incluso en presencia de una alta carga de trabajo (39).

Todos los estudios incluidos en esta revisión han utilizado dispositivos portátiles de radiación intraoperatoria, pudiendo considerarse obsoleta la adaptación de los aceleradores lineales de las salas de radiación (dispositivos fijos) para la realización de la RIO.

Para implantar un programa de RIO se requieren una amplia inversión (tanto inicial como periódica), una cuidadosa planificación del proceso y el desarrollo de un protocolo detallado en el que se especifiquen (46-48, 101):

- Los criterios de aplicación de la RIO: selección de quirófanos, duración del procedimiento quirúrgico, exposición del área, colocación del colimador, movilización de estructuras normales y/o sensibles fuera del campo irradiado, criterios de selección del tamaño del aplicador, ángulo de bisel, planificación de la distribución y dosis total o procedimiento de protección radiológica (personal o zonas anexas en caso de utilizar quirófanos sin protección adicional). Selección de instalaciones de almacenamiento y dosimetría y plan de contingencias.
- Los criterios de selección de las pacientes, para los cuales actualmente no existe un claro consenso y que deben basarse entre otros en el estadiaje de la enfermedad, la extensión loco-regional, la reseccabilidad quirúrgica o las condiciones anatómicas postquirúrgicas para la ejecución de la RIO, y estudios dosimétricos para determinar con mayor precisión la localización del tumor.
- El programa de seguimiento de las pacientes intervenidas, conforme a los patrones de progresión de la enfermedad, con especial atención del área tratada con RIO.
- Definir la documentación específica del procedimiento, preparación del personal, selección de quirófanos y de instalaciones de almacenamiento y de dosimetría y desarrollo de un plan de mantenimiento y de contingencias.
- Periodo de formación previo en centros con experiencia para profundizar en el procedimiento de trabajo, infraestructura, equipación y coordinación del equipo multidisciplinar.

6 Conclusiones

1. El tratamiento del cáncer de mama inicial considerado de referencia (“*gold standard*”), es la cirugía conservadora seguida de radiación externa de toda la mama (habitualmente, 45-50Gy divididos en 25 fracciones durante 4-5 semanas y seguidos de un refuerzo en el lecho tumoral de 10-16Gy durante 1-2 semanas). La radioterapia intraoperatoria (RIO) se ha descrito como una alternativa al refuerzo de radioterapia externa y, más recientemente, como sustituta de la propia radioterapia externa, especialmente en mujeres con tumores de mama en estadio inicial y de bajo riesgo.
2. La evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de la RIO, administrada tanto como refuerzo o como sustituta de la radiación externa convencional, es de baja calidad, siendo la mayoría de estudios de tipo observacional y descriptivo.
3. La existencia de limitaciones metodológicas (duplicidad de datos, diferencias entre pacientes elegibles y finalmente incluidas, periodo de seguimiento,...) y de posibles conflictos de interés, hace difícil la comparación entre estudios y la emisión de conclusiones firmes.
4. Aunque en la actualidad no existe un consenso sobre los criterios de selección de las pacientes candidatas a RIO, los estudios incluidos evalúan fundamentalmente pacientes consideradas de bajo riesgo: edad ≥ 45 -50 años, estadio I-II, tamaño < 3 cm, histología invasiva (exclusión de enfermedad multicéntrica o multifocal), márgenes de resección y afectación de ganglios linfáticos principalmente negativos.
5. No hay evidencia del impacto que ambas modalidades de radioterapia intraoperatoria pueden tener en el tratamiento de tumores de mama recurrentes o metastásicos, ni tampoco de las complicaciones a largo plazo que podría presentar sobre pacientes previamente radiadas.
6. Tampoco se han encontrado estudios que evalúen el cociente de coste-efectividad incremental de la técnica, ni de estudios de costes sobre la inversión que es necesario realizar para su puesta en marcha (en infraestructura, equipación y costes de personal sanitario), y sobre el posible ahorro de costes.

RIO como refuerzo

7. Los resultados de los estudios incluidos que evalúan la radioterapia intraoperatoria como alternativa al refuerzo de radioterapia externa apuntan a que dicha asociación no supone un incremento en términos de efectividad, si bien los estudios son de escaso rigor metodológico y no existen ensayos clínicos que confirmen estos resultados.
8. La mayoría de las complicaciones son de baja gravedad y frecuencia, pero no reducen de manera significativa las del tratamiento convencional. A corto plazo (toxicidad aguda) aumenta la incidencia de seroma e induración que la radioterapia externa y a largo plazo (toxicidad tardía) aumenta la fibrosis, la necrosis grasa y la toxicidad cutánea que en ningún caso alcanzan el grado IV.
9. Los resultados cosméticos son buenos-excelentes en el 90% de las pacientes pero no mejoran los resultados de la radiación externa convencional. Factores predictores de peores resultados son la localización del tumor en cuadrantes inferiores de la mama, el volumen de escisión, el estadio alto y la presencia de hematoma y/o seroma.
10. No se ha observado un beneficio significativo en términos de supervivencia global de la asociación de la RIO a la radiación externa convencional en comparación con el tratamiento de referencia (cirugía conservadora y radioterapia externa convencional) en el tratamiento de los estadios iniciales del cáncer de mama.
11. No existe evidencia de estudios específicos que aborden el impacto de la administración del refuerzo intraoperatorio en la calidad de vida de las pacientes.

RIO como monoterapia

12. Debido a la existencia de un único ensayo clínico (con ciertas limitaciones) y a que el resto de los estudios disponibles son observacionales y descriptivos, existe incertidumbre sobre el papel de la RIO como sustituta de la radioterapia externa convencional en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama de estadio inicial.
13. La administración de una única dosis de radiación intraoperatoria se asocia con una incidencia de recurrencias y de metástasis equiparable al tratamiento convencional. Sin embargo, esta evidencia proviene de un único ensayo clínico con ciertas limitaciones y de estudios observaciona-

les y descriptivos, lo que reduce de manera importante la validez de los resultados.

14. A pesar de que la radioterapia intraoperatoria muestra una baja toxicidad, tanto aguda como tardía, no mejora de forma significativa la toxicidad del tratamiento convencional. A corto plazo, presenta mayor incidencia de edema y necrosis que la radioterapia externa, además de duplicar el tiempo de cicatrización, siendo las complicaciones más frecuentes el desarrollo de seroma, hematomas y la necrosis. A largo plazo, destaca la toxicidad de la piel, la necrosis grasa, el dolor y linfedema. Diversas complicaciones parecen aumentar su incidencia tras la RIO, aunque en ningún caso obtuvieron confirmación estadística.
15. La administración exclusiva de RIO en el tratamiento del cáncer de mama en estadio inicial no incrementa la supervivencia global de las pacientes, en comparación con la cirugía conservadora y la radioterapia externa convencional.

Los resultados de los estudios incluidos dejan importantes dudas sobre la sustitución de la radioterapia externa convencional por la radioterapia intraoperatoria como tratamiento de elección en pacientes con cáncer de mama en estadio inicial, ya que la asociación de la RIO a la radiación externa no mejora los resultados de la radioterapia externa y su uso como modalidad única no aclara la incertidumbre existente.

7 Bibliografía

1. Boyle P, Levin B, Eds. World Cancer Report 2008 [Monografía en internet]. Geneva: International Agency for Research on Cancer; 2008 [citado 08 feb 2013]. Disponible en: http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/2008/wcr_2008.pdf
2. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2008. Estimated cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Disability-adjusted life years (DALYs) Worldwide in 2008. Geneva: WOS; 2010 [citado 13 feb 2013]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/>
3. OMS. Organización Mundial de la Salud. Ginebra: OMS; 2013 [citado 18 feb 2013]. Temas de Salud. Cáncer de mama: Prevención y control; [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <http://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/index.html>
4. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2013 [Monografía en internet]. Atlanta: American Cancer Society; 2013 [citado 5 feb 2013]. Disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-036845.pdf>
5. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, J.W.W. C, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer. 2013;49:1374-403.
6. International Agency for Research on Cancer. Eucan Factsheets, Breast Cancer. Lyon: IARC; 2012 [citado 26 feb 2013]. Estimated incidence, mortality & prevalence, 2012; [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <http://eco.iarc.fr/EUCAN/CancerOne.aspx?Cancer=46&Gender=2#block-table-f>
7. Instituto de Salud Sarlos III (ISCII). La situación del cáncer en España, 1975-2006. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2009 [citado 5 feb 2013]. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-publicaciones-isciii/fd-documentos/SituacionCancerenEspana1975_2006_2010.pdf
8. National Cancer Institute. Surveillance epidemiology and end results. Bethesda (MD): National Cancer Institute; [citado 4 feb 2013]. Browse the SEER Cancer Statistics Review 1975-2009 (Vintage 2009 Populations); [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/sections.html

9. Instituto Nacional de Estadística. Salud: defunciones según la causa de muerte. Madrid: INE; 2012 [citado 26 feb 2013]. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t15/p417&file=inebase&L=0Defunciones>
10. European Comission. Eurostat: Statistics: Eurostat; [citado 26 feb 2013]. Public health: main tables; [aprox. 3 pantallas]. Disponible en: http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/health/public_health/data_public_health/main_tables
11. España y la UE: una comparativa sobre la mortalidad por cáncer. La tasa de España entre las más bajas de la UE. Boletín informativo del Instituto Nacional de Estadística. 2012;7:1-9.
12. Cabanes Domenech A, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Pollán M, López-Abente G. La situación actual del cáncer en España, 1975-2006. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2009.
13. Instituto de Salud Sarlos III (ISCII). Instituto de Salud Carlos III: Servicios Científico Técnicos. Madrid: ISCIII; [citado 26 feb 2013]. Epidemiología Ambiental y Cáncer: Mortalidad de cáncer en España. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-epidemiologia-ambiental-y-cancer/mortalidad-cancer-en-espana.shtml>
14. Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Burden of Disease Country Profiles. Seattle (WA): IHME; 2013 [citado 03 abr 2013]. GBD PROFILE: SPAIN; [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <http://www.healthmetricsandevaluation.org/gbd/country-profiles#>
15. Walters S, Maringe C, Butler J, Rachet B, Barrett-Lee P, Bergh J, et al. Breast cancer survival and stage at diagnosis in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden and the UK, 2000-2007: a population-based study. *British Journal of Cancer*. 2013;108:1195-208.
16. Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R, et al. EURO CARE-4. Survival of cancer partients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur J Cancer*. 2009;45:931-91.
17. National Cancer Institute. Breast Cancer Treatment (PDQ®). Bethesda: National Cancer Institute; [citado 11 feb 2013]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/breast/healthprofessional>

18. The American Joint Committee on Cancer (AJCC). What is Cancer Staging? Chicago (IL): AJCC; 2010 [citado 4 feb 2013]. Disponible en: <http://www.cancerstaging.org/mission/whatis.html>
19. American Cancer Society. Breast cancer. Atlanta: American Cancer Society; 2012 [citado 26 feb 2013]. Disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003090-pdf.pdf>
20. The American Joint Committee on Cancer (AJCC). Breast Staging Schema. Chicago (IL): AJCC; 2011 [citado 4 feb 2013]. Disponible en: <http://www.cancerstaging.org/staging/posters/breast8.5x11.pdf>
21. Cancer.net. Alexandria (VA): American Society of Clinical Oncology (ASCO); 2012 [citado 18 feb 2013]. Cáncer de mama. Tratamiento. Disponible en: <http://www.cancer.net/cancernet-en-espa%C3%B1ol/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-mama/tratamiento>
22. Pestalozzi B, Luporsi-Gely E, Jost L, Bergh J. ESMO Minimum clinical recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up of primary breast cancer. *Ann Oncol.* 2005;16 (Supplement 1):i7.
23. But-Hadzic J, Bilban-Jakopin C, Hadzic V. The role of radiation therapy in locally advanced breast cancer. *Breast J.* 2010;16(2):183-8.
24. Kataya V, Colleoni M, Bergh J. ESMO Minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC). *Ann Oncol.* 2005;16 (Supplement 1):i10.
25. National Cancer Institute. Radioterapia para cáncer: preguntas y respuestas. Hoja informativa. 2008;13(71s).
26. 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(22):3259-65.
27. Lehman M, Hickey B. The less than whole breast radiotherapy approach. *Breast.* 2010;19(3):180-7.
28. Offersen BV, Overgaard M, Kroman N, Overgaard J. Accelerated partial breast irradiation as part of breast conserving therapy of early breast carcinoma: a systematic review. *Radiother Oncol.* 2009;90(1):1-13.

29. Mouw KW, Harris JR. Irradiation in early-stage breast cancer: conventional whole-breast, accelerated partial-breast, and accelerated whole-breast strategies compared. *Oncology (Williston Park)*. 2012;26(9):820-30.
30. Moser EC, Vrieling C. Accelerated partial breast irradiation: The need for well-defined patient selection criteria, improved volume definitions, close follow-up and discussion of salvage treatment. *Breast*. 2012;21(6):707-15.
31. Njeh CF, Saunders MW, Langton CM. Accelerated Partial Breast Irradiation (APBI): A review of available techniques. *Radiat Oncol*. 2010;5:90.
32. Khan AJ, Dale RG, Arthur DW, Haffty BG, Todor DA, Vicini FA. Ultrashort courses of adjuvant breast radiotherapy: wave of the future or a fool's errand? *Cancer*. 2012;118(8):1962-70.
33. Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society of Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74(4):987-1001.
34. Orecchia R, Ciocca M, Lazzari R, Garibaldi C, Leonardi MC, Luini A, et al. Intraoperative radiation therapy with electrons (ELIOT) in early-stage breast cancer. *Breast*. 2003;12(6):483-90.
35. Willett CG, Czito BG, Tyler DS. Intraoperative radiation therapy. *J Clin Oncol*. 2007;25(8):971-7.
36. Calvo F, Meirino R, Orecchia R. Intraoperative radiation therapy - First part: rationale and techniques. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2006;59(2):106-15.
37. Holmes DR, Baum M, Joseph D. The TARGIT trial: targeted intraoperative radiation therapy versus conventional postoperative whole-breast radiotherapy after breast-conserving surgery for the management of early-stage invasive breast cancer (a trial update). *Am J Surg*. 2007;194(4):507-10.
38. Kraus-Tiefenbacher U, Bauer L, Scheda A, Schoeber C, Schaefer J, Steil V, et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) is an option for patients with localized breast recurrences after previous external-beam radiotherapy. *BMC Cancer*. 2007;7:178.

39. De Castro P, Salinetti S. Guidelines for quality assurance in intraoperative radiation therapy. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2003. Informe N°.: ISTISAN 03/1 EN.
40. Orecchia R, Veronesi U. Intraoperative electrons. *Semin Radiat Oncol.* 2005;15(2):76-83.
41. Orecchia R, Ivaldi GB, Leonardi MC. Integrated breast conservation and intraoperative radiation therapy. *Breast.* 2009;18 Suppl 3:S98-102.
42. Nairz O, Deutschmann H, Kopp M, Wurstbauer K, Kametriser G, Fastner G, et al. A dosimetric comparison of IORT techniques in limited-stage breast cancer. *Strahlenther Onkol.* 2006;182(6):342-8.
43. Stewart AJ, Khan AJ, Devlin PM. Partial breast irradiation: A review of techniques and indications. *Br J Radiol.* 2010;83(989):369-78.
44. Orecchia R, Leonardo MC. Intraoperative radiation therapy: is it a standard now? *Breast.* 2011;20 Suppl 3:S111-5.
45. Cuncins-Hearn A, Saunders C, Walsh D, Borg M, Buckingham J, Frizelle F, et al. A systematic review of intraoperative radiotherapy in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2004;85(3):271-80.
46. Orecchia R, Ciocca M, Tosi G, Franzetti S, Luini A, Gatti G, et al. Intraoperative electron beam radiotherapy (ELIOT) to the breast: a need for a quality assurance programme. *Breast.* 2005;14(6):541-6.
47. Beddar AS, Biggs PJ, Chang S, Ezzell GA, Faddegon BA, Hensley FW, et al. Intraoperative radiation therapy using mobile electron linear accelerators: Report of AAPM radiation therapy committee task group no. 72. *Med Phys.* 2006;33(5):1476-89.
48. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). Radioterapia intraoperatoria. Madrid: AETS, Instituto de Salud Carlos III; 1999. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Informe N°.: 22.
49. National Breast Cancer Centre. Intraoperative radiotherapy for early breast cancer preliminary review. Camperdown: The National Breast Cancer Centre; 2006.
50. Valachis A, Mauri D, Polyzos NP, Mavroudis D, Georgoulas V, Casazza G. Partial breast irradiation or whole breast radiotherapy for early

- breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast J.* 2010;16(3):245-51.
51. Vaidya JS, Baum M, Tobias JS, Massarut S, Wenz F, Murphy O, et al. Targeted intraoperative radiotherapy (TARGIT) yields very low recurrence rates when given as a boost. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66(5):1335-8.
 52. 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(4):1091-7.
 53. 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.* 2012.
 54. 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(4):1140-5.
 55. Kraus-Tiefenbacher U, Bauer L, Kehrer T, Hermann B, Melchert F, Wenz F. Intraoperative radiotherapy (IORT) as a boost in patients with early-stage breast cancer - Acute toxicity. *Onkologie.* 2006;29(3):77-82.
 56. Blank E, Kraus-Tiefenbacher U, Welzel G, Keller A, Bohrer M, Sutterlin 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.
 57. Wenz F, Welzel G, Blank E, Hermann B, Steil V, Sutterlin 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(5):1309-14.
 58. 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(2):485-93.

59. 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 ISORT pooled analysis. *Radiotherapy and Oncology*. 2013;de próxima aparición.
60. 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(9735):91-102.
61. Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): An international, prospective, randomised, noninferiority phase 3 trial (*Lancet* (2010) 376 (91-102)). *Lancet*. 2010;376(9735):90.
62. 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(1):9.
63. Andersen KG, Gartner 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(1):46-9.
64. Sperk E, Welzel G, Keller A, Kraus-Tiefenbacher U, Gerhardt A, Sutterlin 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(1):253-60.
65. 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 Journal*. 2013;19(1):92-5.
66. 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(758371).
67. 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(4):323-9.
68. 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(2):e145-e52.
 69. Zhou SF, Shi WF, Meng D, Sun CL, Jin JR, Zhao YT. Interoperative radiotherapy of seventy-two cases of early breast cancer patients during breast-conserving surgery. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(4):1131-5.
 70. 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.
 71. 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(1):141-51.
 72. 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(2):333-8.
 73. 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(2):e7-e10.
 74. Blank E, Willich N, Fietkau R, Popp W, Schaller-Steiner J, Sack H, et al. Evaluation of time, attendance of medical staff, and resources during radiotherapy for breast cancer patients: The DEGRO-QUIRO trial. *Strahlenther Onkol*. 2012;188(2):113-9.
 75. Beal K, McCormick B, Zelefsky MJ, Borgen P, Fey J, Goldberg J, et al. Single-fraction intraoperative radiotherapy for breast cancer: early cosmetic results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;69(1):19-24.
 76. Veronesi U, Orecchia R, Luini A, Galimberti V, Gatti G, Intra M, et al. Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons during

- breast-conserving surgery: experience with 590 cases. *Ann Surg.* 2005;242(1):101-6.
77. Veronesi U, Orecchia R, Luini A, Galimberti V, Gatti G, Intra M, et al. Full-dose intra-operative radiotherapy with electrons (ELIOT) during breast-conserving surgery: experience with 1246 cases. *ecanermedicalscience.* 2008;2:65.
 78. 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(3):806-13.
 79. 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.* 2012.
 80. Vaidya JS, Targit Tialists's group. Pragmatism in the targit trial encouraged wider participation of centres yet yielded an unexpected homogeneuos patient profile. *Eur J Cancer.* 2010;8(8):2-272.
 81. Alvarado MD. Intraoperative Radiation Therapy (IORT) for Early-Stage Breast Cancer. IORT: More Convenient, Comparably Effective. *Current Controversies in Oncology* [revista en Internet]. 2013 [citado 03 abr 2013]. Disponible en: <http://connection.asco.org/Magazine/Article/ID/3444>.
 82. Smith BD. IORT: More Evidence Required. *Current Controversies in Oncology Intraoperative Radiation Therapy (IORT) for Early-Stage Breast Cancer* [revista en Internet]. 2013 [citado 03 abr 2013]. Disponible en: <http://connection.asco.org/Magazine/Article/ID/3444>.
 83. Barry M, Sacchini V. Evaluating the role of intra-operative radiation therapy in the modern management of breast cancer. *Surg Oncol.* 2012;21(4):e159-e63.
 84. Schiller-Frühwirth I, Wild C. Intraoperative Radiotherapie bei frühem Brustkrebs. 1 Update. Wien: Ludwig Boltzman Institute für Health Technology Assessment; 2012. Informe No.: 23.

85. Guenzi M, Fozza A, Timon G, Belgioia L, Vidano G, Cavagnetto F, et al. A two-step selection of breast cancer patients candidates for exclusive IORT with electrons: A mono-institutional experience. *Anticancer Res.* 2012;32(4):1533-6.
86. Pólgar C, Limbergen EV, Pötter R, all e. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: Recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie-European for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based in clinical evidence (2009). *Radiother Oncol.* 2010;94:264-73.
87. Bahadur YA, Constantinescu CT. Tumor bed boost radiotherapy in breast cancer. A review of current techniques. *Saudi Med J.* 2012;33(4):353-66.
88. Punglia RS, Saito AM, Neville BA, Earle CC, Weeks JC. Impact of interval from breast conserving surgery to radiotherapy on local recurrence in older women with breast cancer: retrospective cohort analysis. *BMJ.* 2010;340:c845.
89. Merrick HW, 3rd, Hager E, Dobelbower RR, Jr. Intraoperative radiation therapy for breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2003;12(4):1065-78.
90. Mikeljevic JS, Haward R, Johnston C, Crellin A, Dodwell D, Jones A, et al. Trends in postoperative radiotherapy delay and the effect on survival in breast cancer patients treated with conservation surgery. *Br J Cancer.* 2004;90(7):1343-8.
91. Bentzen S, Agrawal R, Aird E. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomized trial. *Lancet.* 2008;371:1098-107.
92. Orecchia R. ELIOT trials in Milan: results. *Radiother Oncol.* 2012;103(Suppl 2):S4.
93. Smith T, Lee D, Turner B. True recurrence vs new primary ipsilateral breast tumor relapse: an analysis of clinical and pathologic differences and their implications in natural history, prognoses and therapeutic management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48:1281-9.
94. Calvo FA, Meirino RM, Orecchia R. Intraoperative radiation therapy part 2. Clinical results. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2006;59(2):116-27.

95. Vrieling C, Collette L, Fourquet A. The influence of the boost in breast-conserving therapy on cosmetic outcome in the EORTC "Boost versus No Boost" trial. *Int J Radiat Biol Phys.* 1999;45:677-85.
96. Lemanski C, Azria D, Gourgon-Bourgade S, Gutowski M, Rouanet P, Saint-Aubert B, et al. Intraoperative Radiotherapy in Early-Stage Breast Cancer: Results of the Montpellier Phase II Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3):698-703.
97. Tobias JS, Vaidya JS, Keshtgar M, Douek M, Metaxas M, Stacey C, et al. Breast-conserving surgery with intra-operative radiotherapy: the right approach for the 21st century? *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2006;18(3):220-8.
98. Intra M, Leonardi C, Luini A, Veronesi P, Gennari R, Gatti G, et al. Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons in breast surgery: broadening the indications. *Arch Surg.* 2005;140(10):936-9.
99. Galalae RM, Schultze J, Eilf K, Kimmig B. Is standard breast-conserving therapy (BCT) in elderly breast cancer patients justified? A prospective measurement of acute toxicity according CTC-classification. *Radiat Oncol.* 2010;5:103.
100. Hopwood P, Haviland J, Sumo S, Mills J, Bliss J, Yarnold J, on behalf of the START Trial Management Group. Comparison of patients-reported breast, arm, and shoulder symptoms and body image after radiotherapy for early breast cancer: 5-year follow-up in the randomised Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials. *Lancet Oncol.* 2010;11:231-40.
101. SEOR. Libro blanco Seor XXI: Análisis de la situación, necesidades y recursos de la situación, necesidades y recursos de la oncología radioterápica. SEOR; 2010.
102. 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.
103. Deneve JL, Hoefler Jr RA, Harris EER, Laronga C. Accelerated partial breast irradiation: A review and description of an early North American surgical experience with the intrabeam delivery system. *Cancer Control.* 2012;19(4):295-308.

104. Forouzannia A, Harness JK, Carpenter MM, Ash RB, Williams V, Gonzalez MM, et al. Intraoperative electron radiotherapy boost as a component of adjuvant radiation for breast cancer in the community setting. *Am Surg.* 2012;78(10):1071-4.
105. Hershko D, Abdah-Bortnyak R, Nevelsky A, Gez E, Fried G, Kuten A. Breast-conserving surgery and intraoperative electron radiotherapy in early breast cancer: experience at the Rambam Health Care Campus. *Isr Med Assoc J.* 2012;14(9):550-4.
106. Lohsiriwat V, Martella S, Rietjens M, Botteri E, Rotmensz N, Mastropasqua MG, et al. Paget's disease as a local recurrence after nipple-sparing mastectomy: Clinical presentation, treatment, outcome, and risk factor analysis. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(6):1850-5.
107. Sawaki M, Sato S, Noda S, Idota A, Uchida H, Tsunoda N, et al. Phase I/II study of intraoperative radiotherapy for early breast cancer in Japan. *Breast Cancer.* 2012;19(4):353-9.
108. Sawaki M, Kondo N, Horio A, Ushio A, Gondo N, Adachi E, et al. Feasibility of intraoperative radiation therapy for early breast cancer in Japan: a single-center pilot study and literature review. *Breast Cancer.* 2012.
109. Senthil S, Link E, Chua BH. Cosmetic outcome and seroma formation after breast-conserving surgery with intraoperative radiation therapy boost for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84(2):e139-44.
110. Wasser K, Schnitzer A, Engel D, Krammer J, Wenz F, Kraus-Tiefenbacher U, et al. First description of MR mammographic findings in the tumor bed after intraoperative radiotherapy (IORT) of breast cancer. *Clin Imaging.* 2012;36(3):176-84.
111. Zhang YJ, Liu L, Ma L, Yu W, Liu M, Cheng LQ, et al. Intraoperative radiotherapy in patients with breast cancer treated by breast-conserving therapy. *Tumori.* 2012;98(6):736-42.
112. Chua BH, Henderson MA, Milner AD. Intraoperative radiotherapy in women with early breast cancer treated by breast-conserving therapy. *ANZ J Surg.* 2011;81(1-2):65-9.

113. Dessena M, Dessi M, Demontis B, Grosso LP, Porru S, Meleddu GF, et al. Radioterapia intraoperatoria (IORT) esclusiva nel carcinoma iniziale della mammella: studio pilota di fattibilità. *G Chir.* 2011;32(3):104-9.
114. Elliott RL, DeLand M, Head JF, Elliott MC. Accelerated partial breast irradiation: initial experience with the Intrabeam System. *Surg Oncol.* 2011;20(2):73-9.
115. Keshtgar MR, Vaidya JS, Tobias JS, Wenz F, Joseph D, Stacey C, et al. Targeted intraoperative radiotherapy for breast cancer in patients in whom external beam radiation is not possible. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80(1):31-8.
116. Kimple RJ, Klauber-DeMore N, Kuzmiak CM, Pavic D, Lian J, Livasy CA, et al. Local control following single-dose intraoperative radiotherapy prior to surgical excision of early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(4):939-45.
117. Kimple RJ, Klauber-DeMore N, Kuzmiak CM, Pavic D, Lian J, Livasy CA, et al. Cosmetic outcomes for accelerated partial breast irradiation before surgical excision of early-stage breast cancer using single-dose intraoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79(2):400-7.
118. Wenz F, Welzel G, Keller A, Blank E, Vorodi F, Herskind C, et al. Early initiation of external beam radiotherapy (EBRT) may increase the risk of long-term toxicity in patients undergoing intraoperative radiotherapy (IORT) as a boost for breast cancer. *Breast.* 2008;17(6):617-22.
119. Kraus-Tiefenbacher U, Bauer L, Scheda A, Fleckenstein K, Keller A, Herskind C, et al. Long-term toxicity of an intraoperative radiotherapy boost using low energy X-rays during breast-conserving surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66(2):377-81.
120. Mussari S, Sabino Della Sala W, Busana L, Vanoni V, Eccher C, Zani B, et al. Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons in breast cancer. First report on late toxicity and cosmetic results from a single-institution experience. *Strahlenther Onkol.* 2006;182(10):589-95.

9 Anexos

Anexo A. Clasificación TNM para el cáncer de mama según la American Joint Committee on Cancer

Las definiciones para la clasificación del tumor primario (T) son las mismas que para la clasificación clínica y patológica. Si la medición se hace mediante examen físico, se utilizarán los ítems principales (T1, T2 o T3). Si se realiza una medición mamográfica o patológica se pueden utilizar las subcategorías T1.

Tumor Primario (T)	Tx: el tumor primario no puede ser evaluado	
	T0: no hay evidencia de tumor primario	
	Tis: carcinoma in situ	Tis (DCIS): carcinoma ductal in situ
		Tis (LCIS): carcinoma lobular in situ
		Tis (Paget's): enfermedad del pezón no asociado con tumor invasivo y/o carcinoma in situ en el parénquima subyacente
	T1: Tumor ≤20 mm	T1mi: tumor ≤1 mm
		T1a: tumor >1 mm, pero ≤5 mm
		T1b: tumor >5 mm, pero ≤10 mm
		T1c: tumor >10 mm, pero ≤20 mm
	T2: tumor >20 mm, pero ≤50 mm	
	T3: tumor >50 mm	
	T4: cualquier tamaño con extensión a la pared pectoral y/o la piel (ulceración o nódulos cutáneos)	T4a: extensión a la pared torácica, no incluye únicamente adherencia/invasión músculos pectorales
		T4b: ulceración y/o nodos satélite ipsilaterales y/o edema de la piel, que no cumple criterios para tumor inflamatorio
T4c: ambos T4a y T4b		
T4d: carcinoma inflamatorio		

Ganglios linfáticos regionales (N)	Clinica	Nx: ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados (ej. eliminados previamente)	
		N0: no hay evidencia metástasis regional ganglionar	
		N1: metástasis ipsilateral nivel I, II en ganglios linfáticos axilares	
		N2: metástasis ipsilateral nivel I, II en ganglios axilares clínicamente manifiestos en ganglios mamarios internos ipsilaterales en ausencia de evidencia clínica de metástasis	N2a: metástasis ipsilateral nivel I, II en ganglios axilares fijados unos a otros o a otras estructuras
			N2b: metástasis clínicamente manifiesta en ganglios mamarios internos y en ausencia de evidencia clínica de metástasis en ganglios axilares nivel I, II
		N3: metástasis infraclavicular (nivel III axilar) con/sin afectación ganglios axilares nivel I, II; o evidencia clínica metástasis axilar nivel I, II en ganglios mamarios internos ipsilaterales; o metástasis supraclavicular con/sin afectación axilar o mamaria interna	N3a: metástasis ganglios infraclaviculares ipsilaterales
	N3b: metástasis en ganglios mamarios internos y axilares		
	N3c: metástasis en ganglios supraclaviculares		
	Patológica (pN)	pNx: ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados (ej. extirpados previamente)	
		pN0: no hay metástasis regional identificada histológicamente	pN0 (i-): histológicamente no hay metástasis regional, IHC (inmunohistoquímica) negativa
pN0 (i+): células tumorales en ganglio regional <0,2 mm, IHC positivo (IHC≤0,2 mm)			
pN0 (mol-): histológicamente no metástasis regional, signos moleculares negativos (RT-PCR)			
pN0 (mol+): signos moleculares positivos (RT-PCR), pero no metástasis regional detectada por histología o IHC			

Ganglios linfáticos regionales (N)	Patológica (pN)	<p>pN1: micrometástasis; o metástasis en 1 a 3 ganglios axilares; y/o en ganglios mamaríos internos con metástasis detectada con biopsia ganglio centinela pero no manifiesta clínicamente</p>	<p>pN1mi: micrometástasis (>0,2 mm y/o más de 200 células, pero ninguno >2,0 mm)</p>
			<p>pN1a: metástasis en 1-3 ganglios axilares, al menos una >2,0 mm</p>
			<p>pN1b: metástasis en ganglios mamaríos internos, con micro o macrometástasis detectada con biopsia ganglio centinela, pero no manifiesta clínicamente</p>
		<p>pN1c: metástasis en 1-3 ganglios axilares y ganglios internos mamaríos, con micro o macrometástasis detectada con biopsia ganglio centinela, pero no manifiesta clínicamente</p>	
		<p>pN2: metástasis en 4 a 9 ganglios axilares; o clínicamente manifiesta en ganglios mamaríos en ausencia de metástasis en ganglios axilares</p>	<p>pN2a: metástasis en 4 -9 ganglios axilares (al menos uno >2,0 mm)</p>
			<p>pN2b: metástasis manifiesta clínicamente en ganglios mamaríos internos en ausencia de metástasis en ganglios axilares</p>
		<p>pN3: metástasis ≥10 ganglios axilares; o en ganglios infraclaviculares (nivel III axilar); o en ganglios mamaríos internos en presencia de uno o más ganglios axilares positivos nivel I, II; o en más de 3 ganglios axilares y micro o macro metástasis en ganglios mamaríos internos detectados con biopsia de ganglio centinela pero no manifiesta clínicamente; o en ganglios supraclaviculares</p>	<p>pN3a: metástasis en 10 o más ganglios axilares (al menos uno >2,0 mm); o metástasis en ganglios infraclaviculares (nivel III axilar)</p>
			<p>pN3b: metástasis en ganglios mamaríos internos clínicamente manifiesta en presencia de 1 o más ganglios axilares positivo,; o en más de 3 ganglios axilares y ganglios mamaríos internos con micro o macro metástasis detectada con biopsia ganglio centinela pero no clínicamente manifiesta</p>
			<p>pN3c: metástasis en ganglios supraclaviculares</p>
Metástasis Distantes (M)	<p>M0: no hay evidencia clínica o radiográfica de metástasis distante</p>		
	<p>cM0(+): no hay evidencia clínica o radiográfica de metástasis distante, pero depósitos moleculares o microscópicos de células tumorales se detectan circulando en sangre, médula ósea u otros tejidos ganglionares intrarregionales <0.2 mm en un paciente si síntomas o signos de metástasis</p>		
	<p>M1: metástasis distante determinada por la clínica y medios radiográficos y/o histológicamente >0.2mm</p>		
<p>Fuente: The American Joint Committee on Cancer (AJCC). Breast Cancer Staging, 7th edition. [citado 04 febrero 2013]; Disponible en: http://www.cancerstaging.org/staging/index.html#StagingMom (20)</p>			

Anexo B: Criterios de selección de los pacientes para utilizar APBI fuera de ensayos clínicos según las recomendaciones ASTRO y GEC-ESTRO (33, 86)

	ASTRO Apto (candidatos adecuados)	GEC-ESTRO Riesgo Bajo (buenos candidatos)	ASTRO Precaución	GEC-ESTRO Riesgo intermedio (posibles candidatos)	ASTRO No apto (contraindicado)	GEC-ESTRO Riesgo Alto (contraindicado)
Edad	≥60 años	>50 años	50-59 años	>40-50 años	<50 años	≤40 años
Tamaño tumor	T1 (≤2 cm) (según AJCC)	pT1-2 (≤3 cm)	T0 o T2 (2,1-3,0 cm) (AJCC)	pT1-2 (≤3 cm)	T3-4 (>3 cm) (según AJCC)	pT2 (>3 cm), pT3,pT4
Histología	DCIS u otros subtipos favorables (mucosidad, tubular y coloide)	DCIS, mucosidad, tubular, medular y colide	IDC permitido	DCIS, ILC, mucosidad, tubular, medular y colide	Cualquiera	-----
Grado	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera	-----
DCIS	No permitido	No permitido	≤3 cm	Permitido	>3 cm	-----
EIC	No permitido	No permitido	≤3 cm	No permitido	>3 cm	Presente
LCIS asociado	Permitido	Permitido	Permitido	Permitido	Permitido	-----
Multicentrismo	Solo unicéntrico	Unicéntrico	Solo unicéntrico	Unicéntrico	Multicéntrico	Multicéntrico
Multifocal	Clinicamente unifocal ≤2 cm	Unifocal	Clinicamente unifocal 2,1-3,0 cm	Multifocal (limitado 2 cm de la lesión)	Clinicamente multifocal	Multifocal (>2 cm de la lesión)
Invasión linfo-vascular	No permitido	No permitido	Limitada/focal	No permitido	Extensiva	Presente
ER/PR	Positivo/no definido	Cualquiera	Negativo/ no definido	Cualquiera	Cualquiera	-----
Márgenes quirúrgicos	Negativo, al menos 2 mm	Negativos (≥2 cm)	Cerrados (<2mm)	Negativos, pero cerrados (<2 mm)	Positivos	Positivos
Estado ganglios linfáticos	pN0 (SLNB o ALND)	pN0 (SLNB o ALND)	pN0	pN1m1, pN1a (ALND)	pN1, pN2, pN3	pNx; ≥pN2a (4 o más ganglios positivos)
Mutación BRCA1/2	No presente	No definido	No presente	No definido	Presente	No definido
Terapia neoadyuvante	No permitido	No permitido	No permitido	No permitido	Si utiliza	Si utiliza

DCIS: carcinoma ductal invasivo; EIC: componente intraductal extensivo; ER: receptor estrógeno; PR: recetor progesterona; IDC: carcinoma ductal invasivo; ILC: carcinoma lobular invasivo; SLNB: biopsia ganglio linfático centinela; ALND: disección ganglio linfático axilar; AJCC: American Joint Committee on Cancer.

Nota: las recomendaciones GEC-ESTRO no consideran la 3D-CRT, RIO y braquiterapia intracavitaria y las ASTRO no tienen en cuenta la RIO. En las recomendaciones ASTRO para que un paciente se considere adecuado para APBI fuera de ensayos clínicos se deben cumplir todos los criterios, mientras que en los restantes grupos basta con esté presente cualquiera de ellos.

Anexo C. Estrategia de búsqueda

La revisión bibliográfica se ha realizado en febrero de 2013 con una estrategia de búsqueda específica, en las siguientes bases de datos:

✓ **BASES DE DATOS ESPECIALIZADAS EN REVISIONES SISTEMÁTICAS**

Biblioteca Cochrane Plus y Base de datos del NHS Centre for Reviews and Dissemination.

En esta última se incluyen las bases de datos HTA (Health Technology Assessment), que contienen informes de evaluación, DARE (que contienen revisiones de efectividad) y la NHSEED (con documentos de evaluación económica).

Cochrane Library plus:

- #1. BREAST NEOPLASMS término simple (MeSH) OR (breast and (cancer or tumor or neoplas* or carcinoma*))
- #2. (intraoperative and radiation and therapy)
- #3. (intraoperative and radiotherapy)
- #4. ioebrt
- #5. iort
- #6. Ioert
- #7. (#2 OR #3 or #4 or #5 or #6)
- #8. #1 AND #7

Límites: 2000-actualidad

CRD Database (HTA, DARE)

- #1. intraoperative AND radiation AND therapy
- #2. intraoperative AND radiotherapy
- #3. iort
- #4. #1 OR #2 OR #3
- #5. breast
- #6. #4 AND #5

✓ BASES DE DATOS DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EN CURSO

Clinicaltrials.gov

- #1. “breast neoplasms” | Recruiting | radiotherapy
- #2. “breast neoplasms” | Completed | radiotherapy
- #3. “breast neoplasms” | Completed | radiation therapy
- #4. “breast neoplasms” | Recruiting | radiation therapy
- #5. “breast neoplasms” | Recruiting | intraoperative radiotherapy
- #6. “breast neoplasms” | Completed | intraoperative radiotherapy

Current controlled trials

- #1. “breast neoplasms” AND radiotherapy
- #2. “breast neoplasms” AND radiation therapy
- #3. “breast neoplasms” AND intraoperative radiotherapy

ICTRP

- #1. Radiotherapy intraoperative AND breast
- #2. intraoperative radiation therapy AND breast
- #3. IORT AND breast

✓ BASES DE DATOS GENERALES:

La estrategia empleada en estas bases de datos, Medline, Embase e ISI WoK, ha sido la misma, y que presentamos a continuación:

MEDLINE (PubMed)

- #1. “Breast Neoplasms”[Mesh]
- #2. (breast AND (cancer*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR carcinom*[Title/Abstract] OR neoplas*[Title/Abstract]))

#3. #1 OR #2

#4. (intraoperative[TIAB] AND radiation[TIAB] AND therap*[TIAB])

#5. IORT[TIAB] OR IOERT[TIAB] OR IOEBRT[TIAB]

#6. (intraoperative[TIAB] AND radiotherap*[TIAB])

#7. #4 OR #5 OR #6

#8. #3 AND #7

Límites: 2000-actualidad; Humans; English, Italian, French, Spanish, Portuguese

Exclusión de artículos de opinión

EMBASE (Ovid)

#1. Breast Tumor/

#2. (breast AND (cancer OR tumor OR tumour OR tumors OR tumours))

#3. #1 OR #2

#4. Intraoperative Radiotherapy/

#5. iort.ti. OR IORT OR IOERT OR IOEBRT

#6. (intraoperative radiotherap*) OR intraoperative radiation therapy

#7. #4 OR #5 OR #6

#8. #3 AND #7

Límites: 2000- actualidad.

Inglés, Francés, Italiano, Castellano, Portugués

ISI Web of Knowledge

#1. Topic=(breast OR mam*) OR Title=(breast OR mam*)

#2. Topic=(neoplas* OR cancer* OR carcinom* OR tumor* OR tumour*) OR Title=(neoplas* OR cancer* OR carcinom* OR tumor* OR tumour*)

#3. Topic=(iort OR IORT OR IOERT OR IOEBRT OR (intraoperative AND radiotherap*) OR “intraoperative radiation therapy”) OR

Title=(iort OR IORT OR IOERT OR IOEBRT OR (intraoperative AND radiotherap*) OR "intraoperative radiation therapy")

#4. #1 AND #2

#5. #3 AND #4

Limits: **2000-English, Spanish, French, Portuguese, Italian**

Exclusión de artículos de opinión

✓ **BASES DE DATOS ESPAÑOLAS**

CSIC-IME (Indice Medico Español)

#1. JUNT="mama", Autores="mama", Revista="mama", TC="mama", SS="mama", CG="mama"

#2. JUNT="cancer rect*", Autores="cancer rect*", Revista="cancer rect*", TC="cancer rect*", SS="cancer rect*", CG="cancer rect*"

#3. #1 AND #2

#4. JUNT="radioterapia intraoperatoria", Autores="radioterapia intraoperatoria", Revista="radioterapia intraoperatoria", TC="radioterapia intraoperatoria", SS="radioterapia intraoperatoria", CG="radioterapia intraoperatoria"

#6. JUNT="terapia radiación", Autores="terapia radiación", Revista="terapia radiación", TC="terapia radiación", SS="terapia radiación", CG="terapia radiación"

#5. #3 AND #5

Límites: 2000- actualidad

✓ **Buscadores generales:** De modo adicional se ha recogido información general localizada a través de buscadores generales como el Google académico.

El resultado de todas estas búsquedas fue volcado en el gestor de referencias bibliográficas "endnote", con el fin de eliminar los duplicados de cada una de estas búsquedas.

Anexo D. Clasificación de la calidad de la evidencia científica

NIVEL	TIPO DISEÑO
I	Evidencia obtenida de una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorios relevantes
II	Evidencia obtenida de al menos un ensayo aleatorizado y controlado bien diseñado
III-1	Evidencia obtenida de ensayos controlados pseudoaleatorios bien diseñados (asignación alterna u otros métodos)
III-2	Evidencia obtenida de estudios comparativos (incluyendo revisiones sistemáticas de estudios comparativos,) con controles concurrentes y asignación no aleatoria, estudios de cohortes, estudios de casos y controles o series temporales interrumpidas con grupo un control
III-3	Evidencia obtenida de estudios comparativos con controles históricos, estudio de dos o más brazos o series temporales interrumpidas sin grupo control paralelo
IV	Evidencia obtenida de series de casos, ya sea post-test o pretest/post-test
Fuente: NHMRC: National Health and Medical Research Council (Australia)	

Anexo E. Artículos incluidos en la revisión sistemática del NBCC

Estudios	Cita	Nivel evidencia NHMRC
Comparativo (RIO+WBRT vs WBRT)	-Kraus-Tiefenbacher U, Bauer L, Kehrer T, Hermann B, Melchert F, Wenz F. Intraoperative radiotherapy (IORT) as a boost in patients with early-stage breast cancer - Acute toxicity. <i>Onkologie</i> . 2006;29(3):77-82. -Kraus-Tiefenbacher U, Scheda A, Steil V, Hermann B, Kehrer T, Bauer L, et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) for breast cancer using the IntraBeam system. <i>Tumori</i> . 2005;91(4):339-45.	III-3
Comparativo (RIO boost vs Boost externo)	-Reitsamer R, Sedlmayer F, Kopp M, Kametraser G, Menzel C, Deutschmann H, et al. The Salzburg concept of intraoperative radiotherapy for breast cancer: Results and considerations. <i>International Journal of Cancer</i> . 2006;118(11):2882-7. -Reitsamer R, Peintinger F, Kopp MC, Menzel C, Kogelnik HD, Sedlmayer F. Local recurrence rates in breast cancer patients treated with intraoperative electron-boost radiotherapy versus postoperative external-beam electron-boost irradiation - A sequential intervention study. <i>Strahlentherapie und Onkologie</i> . 2004;180(1):38-44.	III-2
Series de casos (RT única)	-Petit JY, Veronesi U, Luini A, Orecchia R, Rey PC, Martella S, et al. When mastectomy becomes inevitable: the nipple-sparing approach. <i>Breast</i> . 2005;14(6):527-31. -Petit JY, Veronesi U, Orecchia R, Luini A, Rey P, Intra M, et al. Nipple-sparing mastectomy in association with intra operative radiotherapy (ELIOT): a new type of mastectomy for breast cancer treatment. <i>Breast Cancer Research and Treatment</i> . 2006;96(1):47-51. -Petit JY, Veronesi U, Orecchia R, Rey P, Didier F, Giraldo A, et al. The nipple-sparing mastectomy: early results of a feasibility study of a new application of perioperative radiotherapy (ELIOT) in the treatment of breast cancer when mastectomy is indicated. <i>Tumori</i> . 2003;89(3):288-91.	IV
Series de casos (RT única)	-Veronesi U, Orecchia R, Luini A, Galimberti V, Gatti G, Intra M, et al. Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons during breast-conserving surgery: experience with 590 cases. <i>Ann Surg</i> . 2005;242(1):101-6. -Intra M, Leonardi C, Luini A, Veronesi P, Gennari R, Gatti G, et al. Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons in breast surgery: broadening the indications. <i>Arch Surg</i> . 2005;140(10):936-9. -Luini A, Orecchia R, Gatti G, Intra M, Ciocca M, Galimberti V, et al. The pilot trial on intraoperative radiotherapy with electrons (ELIOT): update on the results. <i>Breast Cancer Res Treat</i> . 2005;93(1):55-9. -Intra M, Leonardi MC, Gatti G, Vento AR, Ciocca M, Veronesi P, et al. Intraoperative radiotherapy during breast conserving surgery in patients previously treated with radiotherapy for Hodgkin's disease. <i>Tumori</i> . 2004;90(1):13-6. -Veronesi U, Gatti G, Luini A, Intra M, Ciocca M, Sanchez D, et al. Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons during breast-conserving surgery. <i>Arch Surg</i> . 2003;138(11):1253-6. -Orecchia R, Ciocca M, Lazzari R, Garibaldi C, Leonardi MC, Luini A, et al. Intraoperative radiation therapy with electrons (ELIOT) in early-stage breast cancer. <i>Breast</i> . 2003;12(6):483-90.	IV
Series de casos (RIO boost)	-Joseph DJ, Bydder S, Jackson LR, Corica T, Hastrich DJ, Oliver DJ, et al. Prospective trial of intraoperative radiation treatment for breast cancer. <i>ANZ J Surg</i> . 2004;74(12):1043-8. -Lemanski C, Azria D, Thezenas S, Gutowski M, Saint-Aubert B, Rouanet P, et al. Intraoperative radiotherapy given as a boost for early breast cancer: Long-term clinical and cosmetic results. <i>International Journal of Radiation Oncology Biology Physics</i> . 2006;64(5):1410-5. -Reitsamer R, Peintinger F, Sedlmayer F, Kopp M, Menzel C, Cimpoica W, et al. Intraoperative radiotherapy given as a boost after breast-conserving surgery in breast cancer patients. <i>Eur J Cancer</i> . 2002;38(12):1607-10.	IV IV IV

Anexo F. Series de casos de tamaño muestral inferior a 150 pacientes

Cita	N	Reclutamiento	Dosis RIO Dispositivo	Seguimiento medio	Observaciones
Vanderwalde (102)	53	2002-2007	15 Gy RIO Mobetron	69 meses	Estudio Fase II IBRT:15,1% (8) RL: 15% a 6 años y 13% a 5 años
Devene (103)	42	Enero - Julio 2011	20Gy RIO Intrabeam	---	
Forouzannia (104)	50	2009-2011	10 Gy RIOe + 40-50,4 Gy EBRT Mobetron	10 meses	Resultados de toxicidad
Hershko (105)	31	2006-2010	21 Gy RIOe + (4) EBRT No indica	36 meses	IBRT: 0%
Lohsiriwat (106)	7	2002-2008	16 Gy ELIOT	50 meses	En 861 pac sometidos a NSM se producen 36 RL (7 enfermedad Paget que describe)
Sawaki (107, 108)	9 23	Fase I: 2007-2008 Fase II:2008-2010	21 Gy Mobetron	26 meses	Estudio fase I-II no aleatorio 1 brazo Fase I (N=9) escalación dosis Fase II (N=23) toxicidad
Senthi (109)	55	2003-2006	5Gy RIO + 50Gy EBRT Intrabeam	30 meses	Estudio prospectivo 1 brazo Resultados cosméticos
Wasser(110)	36	2002-2010	RIO (boost o exclusivo) Intrabeam	14,4 meses	Grupo investigación TARGIT (centro Alemania) Resultados cosméticos
Zang (111)	64	2008-2010	8Gy RIO + 50Gy EBRT(16) 15Gy(45),20Gy(3) RIO Mobetron	19,3 meses	RL: 1,6% (1) a 1 año Resultados cosméticos
Chua (112)	60	2003-2005	5Gy RIO + 50Gy EBRT Intrabeam	21 meses	Estudio prospectivo 1 brazo RL: 0 a 1,75 años Resultados cosméticos
Dessena (113)	30	2008-2009	21 Gy RIO Novac7	11,7 meses	Supervivencia global: 100% Resultados cosméticos
Elliot (114)	67	2004-2008	5 Gy RIO + EBRT (11) RIO (49) Intrabeam	28,2 meses	Estudio clínico prospectivo RL: 0 a 2,35 años Resultados cosméticos
Keshtgar (115)	80	1998-2008	20Gy Intrabeam	M 38 meses	Experiencia 3 centros (Australia, Alemania, UK) Equipo investigación TARGIT-A
Kimple (116, 117)	71	2003-2007 (71)	15Gy RIO (53) RIO + EBRT (11) Mobetron	3,1 años (56)	Estudio fase II (N=71) Resultados cosméticos IBRT: 8% (7) a 3 años
Lemanski (96)	42	2004-2007 N=96 (42)	21 Gy RIOE Saturne 43	30 meses	Estudio Montpellier Fase II R: 4,7% (2) Resultados cosméticos
Wenz (118)	48	2002-2004	20 Gy RIO+ 46-50 EBRT Intrabeam	36 meses	Influencia intervalo RIO-EBRT en toxicidad tardía
Kraus-Tiefenbacher (119)	73	2002-2004	20Gy RIO + 46Gy EBRT Intrabeam	25 meses	Toxicidad, resultados cosméticos
Mussari (120)	47	2000-2002	20Gy (7), 22Gy(20), 24Gy (20) RIO Elekta	48 meses	Estudio fase I-II R L: 0; R Contralateral: 4,2% (2) Metástasis: 2,1% (1) Resultados cosméticos

Anexo G. Proyectos de investigación

- Activos

TARGETed Intraoperative radioTherapy as a tumour bed Boost (TARGIT-B): To compare targeted intra-operative radiotherapy boost with conventional external beam radiotherapy boost after lumpectomy for breast cancer in women with a high risk of local recurrence				
Características	Criterios inclusión	Intervención	Control	Sponsor/colaborador
Est. intervención, aleatorio, multicéntrico (UK, USA, UE, CANADA, AUSTRALIA) N=1796 Mar 2013-Mar 2022 Reclutamiento (ISRCTN43138042)	Edad<45 ó Edad>45 y al menos 1: Invasión linfovascular ó >1 ganglio positivo ó >1 tumor en la mama apto para BSC ó Edad>45 si cumplen al menos 2: ER negativo, Grado 3, márgenes positivos	TRAGIT-Boost 20Gy RIO (dispositivo Intrabeam)	External Beam boost WBRT	University College London (UK)
Accelerated Partial Breast Irradiation Following Lumpectomy for Breast Cancer				
Est. intervención, no aleatorio N estimado=400 Sep 2002-Dic 2015 NCT00185744	Edad >40 años Tumor invasivo o ductal Tamaño <2,5 cm	- Lumpectomía - RIO - EBRT 6,5 semanas - Braquiterapia intracavitaria (5 días) (MammoSite) -3 D-CRT (5 días) -Stereotactic APBI (4 días)	Lumpectomía WBRT (6,5 sem)	Stanford University
TARGETed Intraoperative radioTherapy With the INTRABEAM-System as an Advanced Boost in Patients With Breast Cancer - A Quality Control Registry in Germany (TARGIT BQR)				
Est. observacional prospectivo ecológico o comunitario N estimado=1000 Sep 2011- Reclutamiento (NCT01440010)	Edad: 18-85 años Tumor <3cm	RIO 20 Gy (50 kV x-rays)	RIO 20Gy EBRT 46-50 Gy	University Hospital Mannheim 23 publicaciones asociadas
Quadrant High Dose Rate Intraoperative Radiation Therapy (IORT) for Early-Stage Breast Cancer: A Pilot Study				
Características	Criterios inclusión	Intervención	Sponsor/colaborador	
Est. intervención N estimado=60 Oct 2002-Oct 2013 NCT00595062	Edad >60 años <2cm nodos negativos	RIO	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center	

Partial Breast Treatment Using Single Dose Intraoperative Radiotherapy for Patients With Early Stage Breast Cancer - A Feasibility Study With Molecular Analysis of Tumors and Normal Breast Epithelial Tissue			
Est. intervención, fase 2 N=89 Feb 2003-Dic 2013 NCT00182728	Edad >48 años Tumor invasivo <3 cm Apto cirugía conservadora	Cirugía convencional Terapia neoadyuvante RIO	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center/National Cancer Institute (NCI)
Phase II Study of Intra-operative Electron Irradiation and External Beam Irradiation After Lumpectomy in Patients With Stage T1N0M0 or T2N0M0 Breast Cancer			
Est. intervención, fase 2 N estimado=80 Oct 2002-Abr 2013 NCT00647582	Edad >18 años Estadio I-II (T1-2,N0,M0) <5 cm diámetro Márgenes negativos	Terapia adyuvante Cirugía convencional RIOe - EBRT	Mayo Clinic/ National Cancer Institute (NCI)
Single Fraction Intraoperative Radiotherapy With Electrons: An Option in Breast-Conserving Operable Breast Cancer Stages 0, I and II - Prospective, Single-arm Trial			
Est. intervención, fase 1 y 2 N estimado=200 Feb 2012-Feb 2022 Reclutamiento (NCT01688388)	Edad >41 años Tumor invasivo ductal lobular, Estadio I-III <2,5cm R0	RIO 21Gy (6-12MeV)	St. Joseph Hospital of Orange
TARGIT-E (Elderly) Prospective Phase II Study of Intraoperative Radiotherapy (IORT) in Elderly Patients With Small Breast Cancer			
Est. intervención, no aleatorio, fase 2 N estimado=265 Ene 2011-Nov 2025 Reclutamiento (NCT01299987)	Edad >70 años Tumor invasivo cT1c cN0 cM0	RIO 20Gy	University Hospital Mannheim (Basado en el protocolo TARGIT-A)
Targeted Intraoperative Radiotherapy United States (TARGIT-US) Phase IV Registry Trial: A Registry Trial of Targeted Intraoperative Radiation Therapy Following Breast-conserving Surgery			
Est. intervención, no aleatorio, fase 4 N estimado=755 May 2012-Dic 2013 Reclutamiento (NCT01570998)	Edad >45 años Tumor invasivo operable T1 y T2 (<3,5cm),N0-1, M0	RIO Dispositivo IntraBeam® Photon Radiosurgery System (max 50Kv)	University of California, San Francisco / H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute/ Northwestern University/ Los Angeles Women's Health Clinic of California Hospital and Medical Center

Hypofractionated Whole-Breast Irradiation Preceded by Intra-Operative Radiotherapy With Electrons as Anticipated Boost HIOB A New Option in Breast-Conserving Treatment for Operated Breast Cancer Stages I and II			
Est. intervención, no aleatorio, fase 3 N estimado=1000 Ene 2011-May 2021 Reclutamiento (NCT01343459)	Edad >35 años T1-2, N0-1 R0(>2mm)	HIOB: RIOe (11Gy) mínimo PTV 90% EBRT Hipofraccionada 40,5Gy (15 fracc 2,7Gy, 5 fracc/semána) -si terapia hormonal adyuvante empezar tras 36-56 días -quimio adyuv 6 meses	Paracelsus Medical University/LKH Klagenfurt/ Poznan University of Medical Sciences/ San Filippo Neri General Hospital/ RWTH Aachen University
Intraoperative Boost Radiotherapy With Electrons (IOERT) Followed By Hypofractionated Whole-Breast Irradiation (WBRT)			
Est. intervención N estimado=200 Ene 2011-Dic 2021 Reclutamiento (NCT01295723)	Edad >40 años Tumor invasivo ductal lobular, G1-3 N0-1 R0 (min 2mm)	- WBRT Hipofraccionada (40,5Gy + 10Gy boost) 15fracc -RIOe Dispositivo Mobetron	St. Joseph Hospital of Orange
Breast conserving surgery using Accelerated Partial Breast Irradiation in Elderly Patients with breast cancer.			
Est. intervención, no aleatorio, multicéntrico, grupos paralelos N=710 Ene 2011-Ene 2014 Reclutamiento (NTR2931)	Edad >60 años DCIS, invasivo T1,T2 (<30mm) N0-1	1.RIOe 21Gy (90% isodosis) 2.EBRT (3D-CRT o IMRT) 3,4Gyx10fracc en 2 semanas	Radiotherapiezentrum West/ Zorgvernieuwingsgelden, MC Haaglanden, Radiotherapiezentrum West
Phase II study of Intraoperative radiation therapy in early breast cancer			
Est. intervención, no aleatorio, abierto (no cegado), 1 brazo N=140 May 2010-May 2020 Reclutamiento (JPRN000003578)	Edad >50 años >2,5 cm N0 Márgenes >1cm	RIO	Nagoya University school of Medicine

- Completados

Tolerance Evaluation of Exclusive Intraoperative Radiation Therapy at Different Doses for Breast Cancer Conservative Treatment				
Características	Criterios inclusión	Grupo intervención	Grupo control	Sponsor/Colaborador
Intervención, no aleatorio, Fase II-III N=40 Abr 2009-Sep 2011 NCT01276938	Edad >45<85 No LCIS; Tumor >2,5 R0 (>5mm)	RIO 18Gy Acelerador lineal 4-10MeV	RIO 21Gy Dispositivo acelerador lineal 4-10MeV	National Institute for Cancer Research, Italy
Targeted Intra-Operative Radiotherapy for the Management of Ductal Carcinoma In-Situ of the Breast (TARGIT-DCIS Trial): Use of Mammography and Breast MRI to Identify Candidates for IORT.				
Características	Criterios inclusión	Intervención		Sponsor/Colaborador
Intervención, no aleatorio, fase 2 N=22 Oct 2007-Nov 2014 NCT00556907	Edad >40 años DCIS <4cm Tumor in situ I Ganglios negativos	20Gy Dispositivo Intra-beam -Cohorte 1: RIO inmediata -Cohorte 2: retraso RIO		USC/Norris Comprehensive Cancer Center
Intraoperative Radiation Therapy to the Tumor Bed for Boost Treatment After Lumpectomy Prior to Whole Breast Radiation in Breast Conservation Candidates				
Est. intervención, fase 2 N=2 pac Nov 2002-Oct 2004 NCT00054301	Edad >18 años DCIS o invasivo T1,T2,T3 (operable) Márgenes negativos o minimamente envueltos	Terapia adyuvante Cirugía convencional RIO		Case Comprehensive Cancer Center / National Cancer Institute (NCI)
Phase 2 Study Evaluating the Feasibility and the Reproducibility of Concentrated Radiotherapy and Focalized Electrontherapy During Surgery for the Treatment of Older Patients With Breast Cancer				
Intervención, no aleatorio, fase 2 N=42 pac Ene 2004-May 2011 NCT00556777	Edad >65 años Estadio I (<20mm) N0	Dissección ganglios linfáticos axilares, cirugía convencional, biopsia ganglio centinela, RIO		Centre Val d'Aurelle - Paul Lamarque/ National Cancer Institute (NCI)
Phase II Study of Intra-operative Electron Irradiation and Hypofractionated External Beam Irradiation After Lumpectomy in Patients With Stage T1N0M0 or T2N0M0 Breast Cancer				
Intervención, fase 2 N=50 Ene 2005-Ago 2007 NCT00602108	Edad >21 años Tumor invasivo (<5cm) Estadio I-IIA (T1-2 N0 M0) Márgenes negativos	Terapia adyuvante Cirugía convencional HYPORT RIOe		Mayo Clinic / National Cancer Institute (NCI)

Anexo H. Tablas de evidencia: RIO como refuerzo del tratamiento convencional de radiación de la mama

Autor Localización	Estudio	Características pacientes	Tratamiento Dispositivo	Resultados eficacia	Seguridad	Nivel evidencia																																																																																																																												
Piroth (53) Alemania (2012)	<p>-OBJETIVO: Comparar los cambios mamográficos en el tejido mamario tras BCS+EBRT y radioterapia adyuvante con refuerzo intraoperatorio (IO-B) ó refuerzo percutáneo (FP-B).</p> <p>-DISEÑO: Series de casos comparadas</p> <p>-CRITERIOS INCLUSIÓN: Pacientes con cáncer de mama estadio I/II tratados de forma consecutiva en el centro. Criterios para administrar IO-B: edad ≤50 años ó tamaño ≥2cm ó márgenes resección <5mm ó invasión vasos linfáticos peritumorales</p> <p>-CRITERIOS EXCUSIÓN (IO-B): Componente intraductal extenso o localización del tumor próximo a la piel, resección alcanza músculo pectoral y no es viable aproximar el tejido mamario por encima del músculo</p> <p>-PERIODO: 2006-2008</p> <p>-CONFLICTO INTERES: no -FINANCIACIÓN: no indica</p>	<p>-Edad (media) años:</p> <table border="1" data-bbox="655 362 882 409"> <tr> <td>IO-B</td> <td>57 (30-84)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>FP-B</td> <td>58 (34-85)</td> <td>p=0,4</td> </tr> </table> <p>-Tipo tumor-grado:</p> <table border="1" data-bbox="655 451 900 594"> <tr> <td></td> <td>IO-B</td> <td>FP-B</td> </tr> <tr> <td>T1</td> <td>10/20</td> <td>16/33</td> </tr> <tr> <td>T2</td> <td>9/20</td> <td>17/33</td> </tr> <tr> <td>T3</td> <td>1/20</td> <td>-----</td> </tr> <tr> <td>G1</td> <td>2/20</td> <td>4/20</td> </tr> <tr> <td>G2</td> <td>11/20</td> <td>18/33</td> </tr> <tr> <td>G3</td> <td>7/20</td> <td>11/33</td> </tr> </table> <p>-Histología:</p> <table border="1" data-bbox="655 640 919 699"> <tr> <td></td> <td>IO-B</td> <td>FP-B</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Ductal</td> <td>14/20</td> <td>24/33</td> <td>p=0,6</td> </tr> <tr> <td>Lobular</td> <td>6/20</td> <td>9/33</td> <td></td> </tr> </table> <p>-Estado receptor:</p> <table border="1" data-bbox="655 745 919 805"> <tr> <td></td> <td>IO-B</td> <td>FP-B</td> <td></td> </tr> <tr> <td>+</td> <td>17/20</td> <td>31/33</td> <td>p=0,3</td> </tr> <tr> <td>-</td> <td>3/20</td> <td>2/33</td> <td></td> </tr> </table> <p>-Tratamiento adyuvante:</p> <table border="1" data-bbox="655 850 919 951"> <tr> <td></td> <td colspan="2">Quimio</td> <td colspan="2">Anthorm</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Si</td> <td>No</td> <td>Si</td> <td>No</td> </tr> <tr> <td>IO-B</td> <td>9/20</td> <td>11/20</td> <td>17</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>FP-B</td> <td>14</td> <td>19</td> <td>31</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">p=0,1</td> <td colspan="2">p=0,3</td> </tr> </table> <p>-Estado resección (sano ≥2 mm):</p> <table border="1" data-bbox="655 997 882 1044"> <tr> <td>IO-B</td> <td>20/20</td> </tr> <tr> <td>FP-B</td> <td>32/33</td> </tr> <tr> <td></td> <td>p=0,4</td> </tr> </table> <p>-Seguimiento medio (meses): 27 Rango: 7-59 meses</p>	IO-B	57 (30-84)		FP-B	58 (34-85)	p=0,4		IO-B	FP-B	T1	10/20	16/33	T2	9/20	17/33	T3	1/20	-----	G1	2/20	4/20	G2	11/20	18/33	G3	7/20	11/33		IO-B	FP-B		Ductal	14/20	24/33	p=0,6	Lobular	6/20	9/33			IO-B	FP-B		+	17/20	31/33	p=0,3	-	3/20	2/33			Quimio		Anthorm			Si	No	Si	No	IO-B	9/20	11/20	17	3	FP-B	14	19	31	2		p=0,1		p=0,3		IO-B	20/20	FP-B	32/33		p=0,4	<p>-N= 53</p> <p>-BCS + EBRT 50,6Gy</p> <p>-Dosis radiación: Intervención N=20 pac IOB: refuerzo de 10Gy en una sola dosis, 90% de la dosis a lo largo del eje central (energía mediana 5MeV). Dosis máxima a las costillas restringido a 9Gy</p> <p>-Control N=33 pac FP-B: refuerzo de electrones (mediana 12 MeV) inmediato tras EBRT. Dosis total en lecho del tumor se incrementa de 50,4Gy a 61,2Gy</p> <p>Dispositivo Novac7 Electrones (3-9 MeV)</p>	<p>-No indica</p>	<p>Necrosis grasa: p=0.02</p> <table border="1" data-bbox="1388 384 1561 476"> <tr> <td></td> <td colspan="2">IO-B</td> <td colspan="2">FP-B</td> </tr> <tr> <td></td> <td>si</td> <td>no</td> <td>si</td> <td>no</td> </tr> <tr> <td></td> <td>10</td> <td>10</td> <td>6</td> <td>27</td> </tr> </table> <p>-Cicatrización parenquimal: p=0.02</p> <table border="1" data-bbox="1388 522 1561 703"> <tr> <td></td> <td>IO-B</td> <td>FP-B</td> </tr> <tr> <td>No</td> <td>1</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>G. 1</td> <td>3</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>G.2</td> <td>5</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>G.3</td> <td>10</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>G.4</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> </table> <p>-Engrosamiento de la piel: p=0.1</p> <table border="1" data-bbox="1388 774 1561 866"> <tr> <td></td> <td>IO-B</td> <td>FP-B</td> </tr> <tr> <td>>3mm</td> <td>5</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>≤3mm</td> <td>15</td> <td>30</td> </tr> </table>		IO-B		FP-B			si	no	si	no		10	10	6	27		IO-B	FP-B	No	1	4	G. 1	3	10	G.2	5	12	G.3	10	6	G.4	1	1		IO-B	FP-B	>3mm	5	3	≤3mm	15	30	<p>III-2</p>
IO-B	57 (30-84)																																																																																																																																	
FP-B	58 (34-85)	p=0,4																																																																																																																																
	IO-B	FP-B																																																																																																																																
T1	10/20	16/33																																																																																																																																
T2	9/20	17/33																																																																																																																																
T3	1/20	-----																																																																																																																																
G1	2/20	4/20																																																																																																																																
G2	11/20	18/33																																																																																																																																
G3	7/20	11/33																																																																																																																																
	IO-B	FP-B																																																																																																																																
Ductal	14/20	24/33	p=0,6																																																																																																																															
Lobular	6/20	9/33																																																																																																																																
	IO-B	FP-B																																																																																																																																
+	17/20	31/33	p=0,3																																																																																																																															
-	3/20	2/33																																																																																																																																
	Quimio		Anthorm																																																																																																																															
	Si	No	Si	No																																																																																																																														
IO-B	9/20	11/20	17	3																																																																																																																														
FP-B	14	19	31	2																																																																																																																														
	p=0,1		p=0,3																																																																																																																															
IO-B	20/20																																																																																																																																	
FP-B	32/33																																																																																																																																	
	p=0,4																																																																																																																																	
	IO-B		FP-B																																																																																																																															
	si	no	si	no																																																																																																																														
	10	10	6	27																																																																																																																														
	IO-B	FP-B																																																																																																																																
No	1	4																																																																																																																																
G. 1	3	10																																																																																																																																
G.2	5	12																																																																																																																																
G.3	10	6																																																																																																																																
G.4	1	1																																																																																																																																
	IO-B	FP-B																																																																																																																																
>3mm	5	3																																																																																																																																
≤3mm	15	30																																																																																																																																

Autor Localización	Estudio	Características pacientes	Tratamiento Dispositivo	Resultados eficacia	Seguridad	Nivel evidencia
<p>Vaidya (52) (2011) Vaidya (51) (2006)</p> <p>Londres, Alemania, Italia, Nueva York, Australia</p>	<p>-OBJETIVO: Actualización de los resultados de eficacia y seguridad de la RIO de un estudio anterior (5 años)</p> <p>-DISEÑO: Serie de casos</p> <p>-CRITERIOS INCLUSIÓN: Casos consecutivos no seleccionados, de cualquier edad, con diagnóstico de cáncer de mama invasivo adecuado para cirugía conservadora. Tumores unifocales no >4 cm de diámetro. Sin restricciones sobre tipo de tumor, grado, estado receptores o afectación ganglios linfáticos axilares</p> <p>-CRITERIOS EXCLUSIÓN: no indica</p> <p>-PERIODO: 1998-2005</p> <p>-CONFLICTO INTERÉS: si</p> <p>-FINANCIACIÓN: subvenciones/donaciones de Photoelectron Corp y de Carl Zeiss</p>	<p>-Edad media (años): 57 (rango 28-83) ≤40 (21), 41-45 (24), 46-50 (50), 51-55 (34), 56-60 (45), 61-65 (44), 66-70 (40), 71-75 (27), >75 (14)</p> <p>-Características tumor: Tamaño (cm): <1: 63 1-2: 172 2,1-3: 52 >3: 9 Desconocido: 4</p> <p>Grado 1: 67 Grado 2: 146 Grado 3: 86 Desconocido: 1</p> <p>Ganglios negativos: 204 Ganglios positivos: 87 Desconocido: 9</p> <p>-Seguimiento medio (meses): 60,5 Rango: 10-122 meses -Pérdidas seguimiento: ninguna</p>	<p>-N=299</p> <p>BCS (lumpectomía) + RIO 20 Gy (en la superficie del aplicador, y 5-7 Gy a 1 cm profundidad) + EBRT 45-50 Gy</p> <p>Dispositivo Intrabeam (Rayos X, 50kV)</p>	<p>-SG: no indica -SLE: no indica</p> <p>-IBTR: 1,73% a 5 años (8 /299 pac) -RL: 1,04% a 5 años (5/8 recurrencias)</p> <p>4/8 IBTR se produjeron en <50 años (2,1% a 5 años)</p> <p>-Metástasis distante:1,7% (5/299)</p> <p>-Mortalidad: 3,4% (5/299 no debido al cáncer de mama y 5/299 por metástasis del cáncer de mama)</p>	<p>-No indica</p>	<p>IV</p>

Autor Localización	Estudio	Características pacientes	Tratamiento Dispositivo	Resultados eficacia	Seguridad	Nivel evidencia																																																																
Kraus-Tiefenbacher (54) Alemania (2010)	-OBJETIVO: Determinar la frecuencia y volumen de formación de seroma tras BCS con/sin RIO -DISEÑO: Controlado, no aleatorio, retrospectivo, comparativo -CRITERIOS INCLUSIÓN: No indica -CRITERIOS EXCLUSIÓN: No indica -PERIODO: Grupo RIO: 2005-2007 Grupo No-RIO: 2005-2007 -CONFLICTO INTERÉS: no -FINANCIACIÓN: no indica	-Edad media (años): <table border="1" data-bbox="651 328 893 388"> <tr><th>RIO</th><th>No-RIO</th><th></th></tr> <tr><td>63,3</td><td>63,8</td><td>p=0,66</td></tr> </table> -Volumen de la mama (mL): <table border="1" data-bbox="651 435 893 495"> <tr><th>RIO</th><th>No-RIO</th><th></th></tr> <tr><td>1263,9</td><td>1088,6</td><td>p=0,004</td></tr> </table> -Tamaño tumor (cm): <table border="1" data-bbox="651 543 893 602"> <tr><th>RIO</th><th>No-RIO</th><th></th></tr> <tr><td>1,8</td><td>1,7</td><td>p=0,41</td></tr> </table> -Tipo tumor: <table border="1" data-bbox="651 650 900 753"> <tr><th></th><th>RIO</th><th>No-RIO</th></tr> <tr><td>Invasivo</td><td>73/71</td><td>75/86</td></tr> <tr><td>Ductal in situ</td><td>0/71</td><td>13/86</td></tr> </table> -Seguimiento: Intervalo BCS-CT scanner (días): <table border="1" data-bbox="651 822 877 879"> <tr><th>RIO</th><th>No-RIO</th><th></th></tr> <tr><td>33</td><td>41,5</td><td>p=0,04</td></tr> </table> -Pérdidas seguimiento: ninguna	RIO	No-RIO		63,3	63,8	p=0,66	RIO	No-RIO		1263,9	1088,6	p=0,004	RIO	No-RIO		1,8	1,7	p=0,41		RIO	No-RIO	Invasivo	73/71	75/86	Ductal in situ	0/71	13/86	RIO	No-RIO		33	41,5	p=0,04	-N=157 -Grupo RIO: N=71 pac 20Gy RIO en la superficie del aplicador -Grupo Control: N=86 pac No indica Dispositivo Intrabeam Rayos X 50kV	-SG: no indica -SLE: no indica -RECURRENCIA: no indica -MORTALIDAD: no indica	-CALIDAD DE VIDA: no indica -SEROMA HALLADO EN EXAMEN CLÍNICO: <table border="1" data-bbox="1381 372 1603 514"> <tr><th></th><th>RIO</th><th>NO-RIO</th></tr> <tr><td>No palpable</td><td>56</td><td>68</td></tr> <tr><td>Palpable</td><td>14</td><td>10</td></tr> <tr><td>Palpable y punción</td><td>3</td><td>10</td></tr> </table> -SEROMA HALLADO EN ESCÁNER (CT): <table border="1" data-bbox="1381 583 1603 816"> <tr><th></th><th>RIO</th><th>NO-RIO</th></tr> <tr><td>Seroma-CT</td><td>59</td><td>52</td></tr> <tr><td>No seroma-CT</td><td>14</td><td>48</td></tr> <tr><td>Seroma-CT pero no hallazgo clínico</td><td>42</td><td>20</td></tr> <tr><td>No hallazgo clínico o CT</td><td>14</td><td>49</td></tr> </table> -VOLUMEN SEROMA-CT (ml): p<0.001 <table border="1" data-bbox="1381 885 1579 942"> <tr><th>RIO</th><td>33,7+/-38,4</td></tr> <tr><th>NO-RIO</th><td>18,8+/-34,5</td></tr> </table>		RIO	NO-RIO	No palpable	56	68	Palpable	14	10	Palpable y punción	3	10		RIO	NO-RIO	Seroma-CT	59	52	No seroma-CT	14	48	Seroma-CT pero no hallazgo clínico	42	20	No hallazgo clínico o CT	14	49	RIO	33,7+/-38,4	NO-RIO	18,8+/-34,5	III-3
RIO	No-RIO																																																																					
63,3	63,8	p=0,66																																																																				
RIO	No-RIO																																																																					
1263,9	1088,6	p=0,004																																																																				
RIO	No-RIO																																																																					
1,8	1,7	p=0,41																																																																				
	RIO	No-RIO																																																																				
Invasivo	73/71	75/86																																																																				
Ductal in situ	0/71	13/86																																																																				
RIO	No-RIO																																																																					
33	41,5	p=0,04																																																																				
	RIO	NO-RIO																																																																				
No palpable	56	68																																																																				
Palpable	14	10																																																																				
Palpable y punción	3	10																																																																				
	RIO	NO-RIO																																																																				
Seroma-CT	59	52																																																																				
No seroma-CT	14	48																																																																				
Seroma-CT pero no hallazgo clínico	42	20																																																																				
No hallazgo clínico o CT	14	49																																																																				
RIO	33,7+/-38,4																																																																					
NO-RIO	18,8+/-34,5																																																																					

Autor Localización	Estudio	Características pacientes	Tratamiento Dispositivo	Resultados eficacia	Seguridad	Nivel evidencia
Fastner (59) European Group of ISORT (Alemania, Austria, Francia, Italia) (2013)	<p>-OBJETIVO: Resultados a largo plazo de un pool de análisis en colaboración con el European Group of Intraoperative Radiotherapy (ISORT)</p> <p>-DISEÑO: Serie de casos prospectiva Un pool de análisis de 7 instituciones ISORT-Europe</p> <p>-CRITERIOS INCLUSIÓN: Pacientes con cáncer de mama de cualquier grupo de riesgo</p> <p>-CRITERIOS EXCLUSIÓN: Mastectomía secundaria inmediata debido a una amplia afectación de los márgenes de resección, RIO como reirradiación para recurrencia local, rechazo del paciente para WBI, WBI hipofraccionada, dosis de refuerzo de RIO no apropiada, pérdida de seguimiento desde la finalización de WBI.</p> <p>-PERIODO: 1998-2009</p> <p>-CONFLICTO INTERÉS: no indica -FINANCIACIÓN: no indica</p>	<p>-Edad (años): <40: 4,8% (53) 40-49: 21% (234) 50-59: 29,4% (326) ≥60: 44,7% (496)</p> <p>-Características tumor: Tamaño diámetro medio (cm): no indica</p> <p>DCIS: 0,8% (9) T0: 0,4% (4) T1: 70% (771) T2: 27% (298) T3: 0,5% (6) Desconocido: 1,8% (20)</p> <p>IDC: 54,5% (605) ILC: 8,2% (90) Invasivo y EIC: 2,2% (24) Mixto: 8,2% (90) Otros: 6,4% (71) Desconocido: 20,4% (226)</p> <p>NO: 62,8% (697) N+: 33,7% (374) Nx: 3,4% (38)</p> <p>RO: 95% (1056) R1/Px: 1,5% (17)</p> <p>Receptor hormonal: HR+: 81,6% (905) HR-: 15,5% (171)</p> <p>Tratamiento adyuvante (93%): -Quimioterapia: 35,4% (392) -Tratamiento antihormonal: 78,6% (872) -Ambas: 20,2% (224)</p> <p>-Seguimiento medio (meses): 72,4 Rango: 0,8-239 meses -Pérdidas seguimiento: 9,6% (107 pac)</p>	<p>-N=1235 (1109)</p> <p>RI0e 10Gy (6-15 Gy) + EBRT 50-54 Gy (1,7-2,0 Gy)</p> <p>Intervalo tiempo medio RIOe-EBRT: 6,8 semanas (2,3-51)</p> <p>Dispositivo Linac Energía 4-18 MeV</p>	<p>-SLE: 85,7% (951) a 11 años -SLE actuarial: 88,6% a 7 años -SG: 91,4% -SEE: 94%</p> <p>-RL: 1,5% (16) a 6 años (50% en el mismo cuadrante (verdadera recurrencia) y 50% en otro cuadrante) -Control local: 99,2% a 6 años -Metástasis: 9,9% (110)</p> <p>-Mortalidad: 9,5% (106) específica de la enfermedad 4,3% (47)</p>	<p>-No indica</p>	<p>IV</p>

Autor Localización	Estudio	Características pacientes	Tratamiento Dispositivo	Resultados eficacia	Seguridad	Nivel evidencia
Blank (56) Alemania (2010)	<p>-OBJETIVO: Resultados a largo plazo tras RIO como refuerzo</p> <p>-DISEÑO: Series de casos</p> <p>-CRITERIOS INCLUSIÓN: No indica</p> <p>-CRITERIOS EXCLUSIÓN: Pacientes aleatorizados en el ensayo TARGIT (n=54), RIO aislada para recurrencia local en una mama previamente radiada (n=22), RIO aislada debido a comorbilidades o metástasis distantes en el momento del diagnóstico o rechazo del paciente (n=41)</p> <p>-PERIODO: 2002-2008</p> <p>-CONFLICTO INTERÉS: no</p> <p>-FINANCIACIÓN: Ministerio (FKZ 01ZP0508)</p>	<p>-Edad mediana (años): 61,8 (rango 30-84)</p> <p>-Características del tumor: Tamaño medio (mm): 16 (rango 5-45)</p> <p>T1: 129/197 T2: 67/197 Tx: 1/197</p> <p>N0: 144/197 N1: 36/197 N2: 15/197 N3: 2/197</p> <p>M0:195/197 M1: 2/197</p> <p>Grado 1: 25/197 Grado 2: 113/197 Grado 3: 45/197 Grado x: 14/197</p> <p>-Seguimiento mediana(meses): 37 Rango :11-75 meses</p> <p>-Pérdidas seguimiento: 3% (6 pac) (no especifica las causas)</p>	<p>N=197 pacientes 20Gy RIO + EBRT</p> <p>20Gy en la superficie del aplicador Dosis media 20Gy Rango 6-20Gy</p> <p>Dispositivo Intrabeam</p>	<p>-SG:91,3% a 5 años -SLE: 81,0% a 5 años</p> <p>-RL: 3% a 5 años (5 recurrencias locales, 1 DCIS, 1 axilar, 6 contra-laterales)</p> <p>-Metástasis distante: 5,5% (11 pac)</p>	<p>-Calidad de vida: no indica</p> <p>-Toxicidad tardía (escala LENT-SOMA): N=58 pac a los 5 años</p> <p>.Infección de la herida, retraso cicatrización: no indica .Hematoseroma: no indica .Eritema: no indica .Fibrosis: Grado 0: 26 (45%) Grado 1: 10 (17%) Grado 2: 20 (35%) Grado 3: 2 (3%) .Dolor: Grado 0: 45 (78%) Grado 1: 9 (15%) Grado 2: 4 (7%) .Hiperpigmentación: Grado 0: 55 (95%) Grado 1: 2 (3%) Grado 2: 1 (2%) .Linfedema: Grado 0: 56 (97%) Grado 1: 2 (3%) .Telangiectasia: Grado 0: 51 (88%) Gado 1: 7 (12%) .Retracción: Grado 0: 41 (71%) Grado 1: 17 (29%)</p>	IV

Autor Localización	Estudio	Características pacientes	Tratamiento Dispositivo	Resultados eficacia	Seguridad	Nivel evidencia
Wenz (57) Alemania (2010)	<p>-OBJETIVO: Resultados a largo plazo de RIO en un centro</p> <p>-DISEÑO: Serie de casos</p> <p>-CRITERIOS INCLUSIÓN: No indica</p> <p>-CRITERIOS EXCLUSIÓN: Pacientes incluidos en el ensayo TARGIT (n=40), solo RIO en una mama previamente radiada (N=18), no EBRT tras BCS+RIO debido a la presencia de metástasis distante, comorbilidades severas o rechazo del paciente (N=35)</p> <p>-PERIODO: 2002-2007</p> <p>-CONFLICTO INTERÉS: si</p> <p>-FINANCIACIÓN: Ministerio, Dietman Hoppe Stiftung (financiación y becas-donaciones)</p>	<p>-Edad mediana (años): 63 (rango 30-83)</p> <p>-Características del tumor: Tamaño (cm): no indica</p> <p>T1: 100/154 T2: 55/154</p> <p>N0: 108/154 N1: 34/154 N2: 11/154 N3: 2/154</p> <p>-Seguimiento mediana (meses): 34 Máximo 80</p> <p>-Pérdidas seguimiento: 0,6% (1 pac) (no especifica la causa)</p>	<p>N=154 pac</p> <p>20Gy RIO + EBRT</p> <p>-Dispositivo: Intrabeam</p>	<p>-SG:87% a 5 años -SLE: 98,5% a 5 años</p> <p>-RL: 1,5% a 5 años (5 pac , 1DCIS)</p> <p>-Metástasis distante: 5,5% (11 pac)</p> <p>-Mortalidad: 10/154</p>	<p>-Calidad de vida: no indica</p> <p>-Toxicidad tardía (escala LENT-SOMA): N=79 pac a los 3 años (5% fibrosis grado 3 a los 3 años y 1 paciente mastectomía secundaria debido a fibrosis)</p> <p>.Infección de la herida, retraso cicatrización: no indica .Hematoseroma: no indica .Eritema: no indica .Fibrosis: Grado 0: 43% Grado 1: 22% Grado 2: 30% Grado 3: 5% .Dolor: Grado 0: 80% Grado 1: 10% Grado 2: 9% Grado 3: 1% .Hiperpigmentación: Grado 0: 94% Grado 1: 5% Grado 2: 1% .Linfedema: Grado 0: 93% Grado 1: 6% Grado 2: 0% Grado 3: 1% .Telangiectasia: Grado 0: 94% Gado 1: 6% .Retracción: Grado 0: 81% Grado 1: 19%</p> <p>(Resultados procedentes de 79 pacientes evaluados tras 36 meses de seguimiento).</p>	IV

Autor Localización	Estudio	Características pacientes	Tratamiento Dispositivo	Resultados eficacia	Seguridad	Nivel evidencia																		
Ivaldi (58) Italia (European Institute Oncology) (2008)	<p>-OBJETIVO: Resultados preliminares de seguridad de RIO seguida EBRT</p> <p>-DISEÑO: Serie de casos</p> <p>-CRITERIOS INCLUSIÓN: Mujeres premenopáusicas <49 años con cáncer invasivo, T1-2, N0-1 candidatas a cirugía conservadora.</p> <p>-CRITERIOS EXCLUSIÓN: T4, enfermedad multicéntrica, embarazo o lactancia, comorbilidad severa, enfermedad del tejido conectivo (lupus, esclerodermia) y presencia de desordenes psiquiátricos.</p> <p>-PERIODO: 2004-2007</p> <p>-CONFLICTO INTERÉS: no</p> <p>-FINANCIACIÓN: no indica</p>	<p>-Edad media (años): 41 (rango 24-49)</p> <p>-Características tumor: Tamaño diámetro medio (cm): 1,5 (rango 0,2-5,5)</p> <p>T1mic: 2 (1,0%) T1a: 8 (3,9%) T1b: 33 (16,2%) T1c: 106 (52%) T2: 49 (24%) T3: 1 (0,5%) Tis: 3 (1,5%) Tx: 1 (0,5%) T0: 1 (0,5%)</p> <p>IDC: 175 (85,7%) ILC: 11 (5,3%) Mixto: 4 (2,0%) Otros: 11 (5,5%) DCIS: 3 (1,5%)</p> <p>Grado 1: 24 (11,7%) Grado 2-3: 167 (81,9%) No evaluable: 13 (6,4%)</p> <p>Resección márgenes: negativos: 203 (99,5%) positivos: 1 (0,5%)</p> <p>Tratamiento adyuvante: Quimioterapia: 30/200 Terapia hormonal: 105/200 Ambas: 65/200</p> <p>-Seguimiento medio (meses): 11 Rango: 6-14,6 meses</p> <p>-Pérdidas seguimiento: ninguna</p>	<p>N=204 pac</p> <p>Cuadrantectomía + RIO: 12 Gy ELIOT (prescrita al 90% de la dosis a lo largo del eje central, con una profundidad media de 1,5 cm) + EBRT: 37,05 Gy</p> <p>1 paciente no recibió EBRT por la aparición de liponecrosis en el área quirúrgica y retraso de la cicatrización de larga duración</p> <p>- Intervalo RIO-EBRT: 22 días (rango 15-80)</p> <p>(88,3% a las 4 semanas, 10,8% a las 6 semanas y 1% >6 semanas)</p> <p>-Dispositivo: Novac7, Liac (electrones)(5-7 MeV)</p>	<p>-SG: no indica -SLE: no indica</p> <p>-RL: 0 a 8,9 meses -RD: 5 (2,5%) a 8,9 meses</p> <p>(2 metástasis en ganglios linfáticos axilares, 2 hepáticas, 1 hepática asociada a los ganglios del cuello)</p>	<p>-Calidad de vida: no indica -Toxicidad aguda en la piel (escala RTOG) al finalizar EBRT y tras 1 mes: N=182 pac</p> <table border="1" data-bbox="1385 366 1587 514"> <thead> <tr> <th></th> <th>EBRT (%)</th> <th>1 mes (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>G 0</td> <td>6</td> <td>40,2</td> </tr> <tr> <td>G 1</td> <td>72</td> <td>52,3</td> </tr> <tr> <td>G 2</td> <td>19,8</td> <td>6,8</td> </tr> <tr> <td>G 3</td> <td>2,2</td> <td>0,7</td> </tr> <tr> <td>G 4</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>-Toxicidad tardía (escala LENT-SOMA) N=108 pac a 6 meses, N=64 pac a 12 meses:</p> <p>.Fibrosis Grado 0: 34,3% Grado 1: 46,3% Grado 2: 18,5% Grado 3: 0,9%</p> <p>.Dolor: Grado 0: 49% Grado 1: 40,8% Grado 2: 10,2%</p> <p>.Edema Grado 0: 72,2% Grado 1: 22,2% Grado 2: 5,6%</p> <p>.Linfedema: Grado 0: 94,5% Grado 1: 4,6% Grado 2: 0,9%</p> <p>.Telangiectasia: Grado 0: 88% Grado 1: 7,4% Grado 2: 4,6%</p> <p>.Retracción: Grado 0: 63,9% Grado 1: 28,7% Grado 2: 7,4%</p> <p>.Ulcera: Grado 0: 99,1% Grado 4: 0,9%</p>		EBRT (%)	1 mes (%)	G 0	6	40,2	G 1	72	52,3	G 2	19,8	6,8	G 3	2,2	0,7	G 4	0	0	IV
	EBRT (%)	1 mes (%)																						
G 0	6	40,2																						
G 1	72	52,3																						
G 2	19,8	6,8																						
G 3	2,2	0,7																						
G 4	0	0																						

Autor Localización	Estudio	Características pacientes	Tratamiento Dispositivo	Resultados eficacia	Seguridad	Nivel evidencia																																																																																																																	
Kraus-Tiefenbacher (55) Alemania (2006)	<p>-OBJETIVO: Compara la toxicidad aguda y resultados cosméticos entre RIO administrado como refuerzo y tratamiento convencional</p> <p>-DISEÑO: Series de casos comparadas (controles históricos)</p> <p>-CRITERIOS INCLUSIÓN: Grupo RIO: tumor primario localizado dentro del tejido mamario, distancia a la piel ≥ 2 mm, tamaño no > 5-6 cm y el mayor tamaño del aplicador IntraBeam 5,0 cm. Grupo Control: pacientes no adecuados para RIO por la localización del tumor, tamaño o histología no invasiva.</p> <p>-CRITERIOS EXCLUSIÓN: No específica</p> <p>-PERIODO: 2002-2005 (RIO) 2003-2004 (EBRT)</p> <p>-CONFLICTO INTERÉS: no indica -FINANCIACIÓN: no indica</p>	<p>-Edad media (años):</p> <table border="1" data-bbox="657 282 848 322"> <tr><th>RIO</th><th>Control</th></tr> <tr><td>63 (35-81)</td><td>56 (32-79)</td></tr> </table> <p>-Tamaño medio (mm):</p> <table border="1" data-bbox="657 366 848 406"> <tr><th>RIO</th><th>Control</th></tr> <tr><td>15 (6-45)</td><td>17 (7-44)</td></tr> </table> <p>-Tipo tumor-grado:</p> <table border="1" data-bbox="657 451 848 617"> <tr><th></th><th>RIO</th><th>Control</th></tr> <tr><td>Tis</td><td>0</td><td>3/56</td></tr> <tr><td>T1</td><td>57/84</td><td>34/56</td></tr> <tr><td>T2</td><td>27/84</td><td>15/56</td></tr> <tr><td>T4</td><td>0</td><td>1/56</td></tr> <tr><td>G1</td><td>16/84</td><td>4/56</td></tr> <tr><td>G2</td><td>51/84</td><td>36/56</td></tr> <tr><td>G3</td><td>17/84</td><td>10/56</td></tr> </table> <p>-Histología:</p> <table border="1" data-bbox="657 661 893 788"> <tr><th></th><th>RIO</th><th>Control</th></tr> <tr><td>Ductal</td><td>43/84</td><td>32/56</td></tr> <tr><td>Lobular</td><td>19/84</td><td>8/56</td></tr> <tr><td>Túbulo-lobular</td><td>14/84</td><td>4/56</td></tr> <tr><td>Otros</td><td>8/84</td><td>9/56</td></tr> </table> <p>-Afectación ganglios:</p> <table border="1" data-bbox="657 832 886 976"> <tr><th></th><th>RIO</th><th>Control</th></tr> <tr><td>N0</td><td>61/84</td><td>29/56</td></tr> <tr><td>N1mic</td><td>4/84</td><td>0</td></tr> <tr><td>N1a</td><td>13/84</td><td>17/56</td></tr> <tr><td>N1c</td><td>1/84</td><td>0</td></tr> <tr><td>N2a</td><td>3/84</td><td>4/56</td></tr> <tr><td>N3a</td><td>2/84</td><td>0</td></tr> </table> <p>-Seguimiento (meses): 6</p>	RIO	Control	63 (35-81)	56 (32-79)	RIO	Control	15 (6-45)	17 (7-44)		RIO	Control	Tis	0	3/56	T1	57/84	34/56	T2	27/84	15/56	T4	0	1/56	G1	16/84	4/56	G2	51/84	36/56	G3	17/84	10/56		RIO	Control	Ductal	43/84	32/56	Lobular	19/84	8/56	Túbulo-lobular	14/84	4/56	Otros	8/84	9/56		RIO	Control	N0	61/84	29/56	N1mic	4/84	0	N1a	13/84	17/56	N1c	1/84	0	N2a	3/84	4/56	N3a	2/84	0	<p>N=137</p> <p>-Intervención: N=84 pac 20Gy RIO + 46Gy EBRT</p> <p>-Control: N=53 pac 50-66Gy EBRT (3 pac 50Gy) (34 pac 56Gy) (16 pac 50Gy + Boost 14-16Gy)</p> <p>-Dispositivo: IntraBeam (rayos X, 50kV)</p>	No indica	<p>-Escala toxicidad CTC/EORTC (4-6 meses):</p> <table border="1" data-bbox="1386 303 1601 640"> <tr><th></th><th>RIO</th><th>EBRT</th></tr> <tr><td>Eritema grado I</td><td>2/78 (3%)</td><td>6/52 (12%)</td></tr> <tr><td>Eritema grado II</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>Hiperpigmentación</td><td>2/78 (3%)</td><td>1/52 (2%)</td></tr> <tr><td>Induración cavidad</td><td>12/78 (14%)</td><td>8/52 (15%)</td></tr> <tr><td>Induración mama</td><td>2/78 (3%)</td><td>9/52 (17%)</td></tr> <tr><td>Edema</td><td>1/78 (1%)</td><td>7/52 (14%)</td></tr> <tr><td>Retraso cicatrizac.</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>Mastitis</td><td>2/78 (3%)</td><td>0</td></tr> <tr><td>Seroma*</td><td>1/78 (1%)</td><td>0</td></tr> </table> <p>Toxicidad Grado 3/4: 0 (RIO)</p> <p>-Resultados cosméticos (4-6 meses): escala subjetiva (1: excelente, 2: bueno, 3: aceptable, 4: peor)</p> <table border="1" data-bbox="1386 769 1601 873"> <tr><th></th><th>RIO</th><th>EBRT</th></tr> <tr><td>1</td><td>25 (32%)</td><td>27 (51%)</td></tr> <tr><td>2</td><td>46 (59%)</td><td>24 (45%)</td></tr> <tr><td>3</td><td>7 (9%)</td><td>2 (4%)</td></tr> <tr><td>4</td><td>0</td><td>0</td></tr> </table> <p>*La formación de seromas fue evaluada específicamente en un estudio posterior (54)</p>		RIO	EBRT	Eritema grado I	2/78 (3%)	6/52 (12%)	Eritema grado II	0	0	Hiperpigmentación	2/78 (3%)	1/52 (2%)	Induración cavidad	12/78 (14%)	8/52 (15%)	Induración mama	2/78 (3%)	9/52 (17%)	Edema	1/78 (1%)	7/52 (14%)	Retraso cicatrizac.	0	0	Mastitis	2/78 (3%)	0	Seroma*	1/78 (1%)	0		RIO	EBRT	1	25 (32%)	27 (51%)	2	46 (59%)	24 (45%)	3	7 (9%)	2 (4%)	4	0	0	III-3
RIO	Control																																																																																																																						
63 (35-81)	56 (32-79)																																																																																																																						
RIO	Control																																																																																																																						
15 (6-45)	17 (7-44)																																																																																																																						
	RIO	Control																																																																																																																					
Tis	0	3/56																																																																																																																					
T1	57/84	34/56																																																																																																																					
T2	27/84	15/56																																																																																																																					
T4	0	1/56																																																																																																																					
G1	16/84	4/56																																																																																																																					
G2	51/84	36/56																																																																																																																					
G3	17/84	10/56																																																																																																																					
	RIO	Control																																																																																																																					
Ductal	43/84	32/56																																																																																																																					
Lobular	19/84	8/56																																																																																																																					
Túbulo-lobular	14/84	4/56																																																																																																																					
Otros	8/84	9/56																																																																																																																					
	RIO	Control																																																																																																																					
N0	61/84	29/56																																																																																																																					
N1mic	4/84	0																																																																																																																					
N1a	13/84	17/56																																																																																																																					
N1c	1/84	0																																																																																																																					
N2a	3/84	4/56																																																																																																																					
N3a	2/84	0																																																																																																																					
	RIO	EBRT																																																																																																																					
Eritema grado I	2/78 (3%)	6/52 (12%)																																																																																																																					
Eritema grado II	0	0																																																																																																																					
Hiperpigmentación	2/78 (3%)	1/52 (2%)																																																																																																																					
Induración cavidad	12/78 (14%)	8/52 (15%)																																																																																																																					
Induración mama	2/78 (3%)	9/52 (17%)																																																																																																																					
Edema	1/78 (1%)	7/52 (14%)																																																																																																																					
Retraso cicatrizac.	0	0																																																																																																																					
Mastitis	2/78 (3%)	0																																																																																																																					
Seroma*	1/78 (1%)	0																																																																																																																					
	RIO	EBRT																																																																																																																					
1	25 (32%)	27 (51%)																																																																																																																					
2	46 (59%)	24 (45%)																																																																																																																					
3	7 (9%)	2 (4%)																																																																																																																					
4	0	0																																																																																																																					

SLE: supervivencia libre de enfermedad; SG: supervivencia global; SEE: supervivencia específica de la enfermedad; RL: recurrencia local; RD: recurrencia distante; ISIORT: International Society of Intraoperative Radiotherapy.

Anexo I. Tablas de evidencia: RIO como única modalidad de radioterapia de la mama

Autor Localización	Estudio	Características pacientes	Tratamiento Dispositivo	Resultados eficacia	Seguridad	Nivel evidencia																																																																																																																											
Vaidya (60, 61) Internacional (28 centros, 9 países) (2010)	<p>-OBJETIVO: Comparar RIO con la política convencional de radiación externa de toda la mama</p> <p>-DISEÑO: Prospectivo, aleatorizado, no inferior a ensayo fase III (TARGIT-A)</p> <p>-CRITERIOS INCLUSIÓN: Mujeres con cáncer de mama inicial, aptas para amplia escisión local en carcinoma ductal invasivo, unifocal en examen e imagen convencional; edad ≥ 45 años; tamaño tumor $< 3,5$ cm; sin restricciones sobre grado histológico y estado ganglios linfáticos.</p> <p>-CRITERIOS EXCLUSIÓN: Diagnóstico preoperatorio de carcinoma lobular</p> <p>-PERIODO: Intervención: 2000-2010 Control: 2000-2010</p> <p>-CONFLICTO INTERÉS: No Financiado por University College Hospital (UCLH)/ UCL Comprehensive Biomedical Research Center, UCL Charities, National Institute for Health Research (NIHR) Health Technology Assessment programme, Ninewells Cancer Campaign, National Health and Medical Research Council, y German Federal Ministry of Education and Research</p>	<p>-Edad (años):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Intervención</th> <th>Control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><45</td> <td>17/1113</td> <td>10/1119</td> </tr> <tr> <td>45-54</td> <td>212/1113</td> <td>167/1119</td> </tr> <tr> <td>55-64</td> <td>443/1113</td> <td>464/1119</td> </tr> <tr> <td>65-74</td> <td>355/1113</td> <td>381/1119</td> </tr> <tr> <td>>74</td> <td>86/1113</td> <td>97/1119</td> </tr> </tbody> </table> <p>-Tipo Tumor:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Intervenc.</th> <th>Control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ductal</td> <td>1012/1070</td> <td>1018/1079</td> </tr> <tr> <td>Lobular</td> <td>47/1070</td> <td>45/1079</td> </tr> <tr> <td>Mixto</td> <td>32/1070</td> <td>35/1079</td> </tr> <tr> <td>Desconocido</td> <td>43/1113</td> <td>40/1119</td> </tr> </tbody> </table> <p>-Tamaño:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>cm</th> <th>Intervención</th> <th>Control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><1</td> <td>381/1056</td> <td>388/1061</td> </tr> <tr> <td>1-2</td> <td>531/1056</td> <td>519/1061</td> </tr> <tr> <td>>2</td> <td>144/1056</td> <td>154/1061</td> </tr> <tr> <td>desconocido</td> <td>57/1113</td> <td>58/1119</td> </tr> </tbody> </table> <p>- Grado y Estado ganglionar:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">Grado %</th> <th colspan="3">Ganglios %</th> </tr> <tr> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>0</th> <th>1-3</th> <th>>3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Int</td> <td>33</td> <td>52</td> <td>15</td> <td>82</td> <td>15</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Con</td> <td>36</td> <td>49</td> <td>15</td> <td>84</td> <td>14</td> <td>2</td> </tr> </tbody> </table> <p>-Seguimiento: Ambos grupos: mediana 2 años -Pérdidas seguimiento: Intervención: 4, 13 desconocido Control: 11, 17 desconocido</p>		Intervención	Control	<45	17/1113	10/1119	45-54	212/1113	167/1119	55-64	443/1113	464/1119	65-74	355/1113	381/1119	>74	86/1113	97/1119		Intervenc.	Control	Ductal	1012/1070	1018/1079	Lobular	47/1070	45/1079	Mixto	32/1070	35/1079	Desconocido	43/1113	40/1119	cm	Intervención	Control	<1	381/1056	388/1061	1-2	531/1056	519/1061	>2	144/1056	154/1061	desconocido	57/1113	58/1119		Grado %			Ganglios %			1	2	3	0	1-3	>3	Int	33	52	15	82	15	4	Con	36	49	15	84	14	2	<p>-Dosis radiación: Interv (brazo A) N=996/1113 pac</p> <p>20 Gy que se atenúan a 5-7Gy a 1cm de profundidad</p> <p>-RIO: 854/996 (86%) -RIO+EBRT: 142/996 (14%)</p> <p>Control (brazo B) N=1025/1119 pac</p> <p>40-56 Gy con/sin refuerzo de 10-16Gy</p> <p>-Dispositivo: Intrabeam; Carl Zeiss Rayos X,50Kv</p>	<p>-Calidad de vida: no indica</p> <p>-S.G: no indica -SLE: no indica</p> <p>-RL(4 años): Intervención: 6 (1,2%; 0,53-2,71) Control: 5 (0,95%; 0,39-2,31) $p=0,41$</p> <p>-RD: Intervención: 4 (axilar), 1 (local no controlada en fallecimiento) Control: 3 (axilar), 1 (local no controlada en fallecimiento)</p>	<p>-Seroma que necesita más de 3 aspiraciones:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Interv</th> <th>Control</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>23 (2,1%)</td> <td>9 (0,8%)</td> <td>$p=0,012$</td> </tr> </tbody> </table> <p>-Laceración de piel:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Interv</th> <th>Control</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>31 (2,8%)</td> <td>21 (1,9%)</td> <td>$p=0,155$</td> </tr> </tbody> </table> <p>-Infección que precisa ATB iv o intervención quirúrgica:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Interv</th> <th>Control</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>20 (1,8%)</td> <td>14 (1,3%)</td> <td>$p=0,292$</td> </tr> </tbody> </table> <p>-Hematoma que precisa intervención quirúrgica:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Interv</th> <th>Control</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>11 (0,6%)</td> <td>7 (0,5%)</td> <td>$p=0,002$</td> </tr> </tbody> </table> <p>-Toxicidad grado 3-4 (RTOG):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Interv</th> <th>Control</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>6 (0,5%)</td> <td>23 (2,1%)</td> <td>$p=0,002$</td> </tr> </tbody> </table> <p>Ningún paciente toxicidad grado 4</p> <p>-Toxicidad mayor RTOG grado 3-4:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Interv</th> <th>Control</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>37 (3,3%)</td> <td>44 (3,9%)</td> <td>$p=0,443$</td> </tr> </tbody> </table>		Interv	Control	p		23 (2,1%)	9 (0,8%)	$p=0,012$		Interv	Control	p		31 (2,8%)	21 (1,9%)	$p=0,155$		Interv	Control	p		20 (1,8%)	14 (1,3%)	$p=0,292$		Interv	Control	p		11 (0,6%)	7 (0,5%)	$p=0,002$		Interv	Control	p		6 (0,5%)	23 (2,1%)	$p=0,002$		Interv	Control	p		37 (3,3%)	44 (3,9%)	$p=0,443$	ECA II
	Intervención	Control																																																																																																																															
<45	17/1113	10/1119																																																																																																																															
45-54	212/1113	167/1119																																																																																																																															
55-64	443/1113	464/1119																																																																																																																															
65-74	355/1113	381/1119																																																																																																																															
>74	86/1113	97/1119																																																																																																																															
	Intervenc.	Control																																																																																																																															
Ductal	1012/1070	1018/1079																																																																																																																															
Lobular	47/1070	45/1079																																																																																																																															
Mixto	32/1070	35/1079																																																																																																																															
Desconocido	43/1113	40/1119																																																																																																																															
cm	Intervención	Control																																																																																																																															
<1	381/1056	388/1061																																																																																																																															
1-2	531/1056	519/1061																																																																																																																															
>2	144/1056	154/1061																																																																																																																															
desconocido	57/1113	58/1119																																																																																																																															
	Grado %			Ganglios %																																																																																																																													
	1	2	3	0	1-3	>3																																																																																																																											
Int	33	52	15	82	15	4																																																																																																																											
Con	36	49	15	84	14	2																																																																																																																											
	Interv	Control	p																																																																																																																														
	23 (2,1%)	9 (0,8%)	$p=0,012$																																																																																																																														
	Interv	Control	p																																																																																																																														
	31 (2,8%)	21 (1,9%)	$p=0,155$																																																																																																																														
	Interv	Control	p																																																																																																																														
	20 (1,8%)	14 (1,3%)	$p=0,292$																																																																																																																														
	Interv	Control	p																																																																																																																														
	11 (0,6%)	7 (0,5%)	$p=0,002$																																																																																																																														
	Interv	Control	p																																																																																																																														
	6 (0,5%)	23 (2,1%)	$p=0,002$																																																																																																																														
	Interv	Control	p																																																																																																																														
	37 (3,3%)	44 (3,9%)	$p=0,443$																																																																																																																														

Autor Localización	Estudio	Características pacientes	Tratamiento Dispositivo	Resultados eficacia	Seguridad	Nivel evidencia																																																																										
Engel (65)* Alemania (2013)	<p>-OBJETIVO: Volver a analizar los cambios postoperatorios en un subgrupo de pacientes enrolados en el ensayo TARGIT de un centro participante en dicho ensayo</p> <p>-DISEÑO: Comparativo, retrospectivo, único centro Evaluación retrospectiva de las mamografías por 2 radiólogos de 12 y 10 años de experiencia y cegados</p> <p>-CRITERIOS INCLUSIÓN: 51 pacientes enrolados en TARGIT-A</p> <p>-CRITERIOS EXCLUSIÓN: No indica</p> <p>-PERIODO: 2002-2006</p> <p>-CONFLICTO INTERÉS: No indica</p>	<p>-Edad años:</p> <table border="1" data-bbox="662 287 924 337"> <tr> <td>Intervención</td> <td>65 (rango 47-81)</td> </tr> <tr> <td>Control</td> <td>63 (rango 50-78)</td> </tr> </table> <p>-Categoría Tumor:</p> <table border="1" data-bbox="662 383 924 514"> <thead> <tr> <th></th> <th>Intervenc.</th> <th>Control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>T1a</td> <td>1/27 (4%)</td> <td>1/21 (5%)</td> </tr> <tr> <td>T1b</td> <td>7/27 (26%)</td> <td>3/21 (15%)</td> </tr> <tr> <td>T1c</td> <td>18/27 (67%)</td> <td>13/21 (65%)</td> </tr> <tr> <td>T2</td> <td>1/27 (4%)</td> <td>3/21 (15%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>-Histología:</p> <table border="1" data-bbox="662 559 924 665"> <thead> <tr> <th></th> <th>Intervenc.</th> <th>Control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ductal invasiva</td> <td>26/27 (96%)</td> <td>19/21 (90%)</td> </tr> <tr> <td>Otra</td> <td>1/27 (4%)</td> <td>2/21 (10%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>-Seguimiento años:</p> <table border="1" data-bbox="662 710 924 761"> <tr> <td>Intervención</td> <td>4,4 (rango 3-8)</td> </tr> <tr> <td>Control</td> <td>4,2 (rango 3-6,5)</td> </tr> </table> <p>Seguimiento mamográfico en su centro de 33 mujeres (65%) y 15 (29%) de otros centros</p> <p>-Perdidas seguimiento: 3 pac (6%)</p>	Intervención	65 (rango 47-81)	Control	63 (rango 50-78)		Intervenc.	Control	T1a	1/27 (4%)	1/21 (5%)	T1b	7/27 (26%)	3/21 (15%)	T1c	18/27 (67%)	13/21 (65%)	T2	1/27 (4%)	3/21 (15%)		Intervenc.	Control	Ductal invasiva	26/27 (96%)	19/21 (90%)	Otra	1/27 (4%)	2/21 (10%)	Intervención	4,4 (rango 3-8)	Control	4,2 (rango 3-6,5)	<p>-N: 51 (48)</p> <p>-Interv (Brazo A): N=27</p> <p>-Control (Brazo B): N=21</p> <p>-Dispositivo: Intrabeam; Carl Zeiss Rayos X,50Kv</p>	<p>-No indica</p>	<p>-Hematoma/ seroma: p= 0,04</p> <table border="1" data-bbox="1323 287 1516 357"> <tr> <td>RIO</td> <td>1/17 (6%)</td> </tr> <tr> <td>RIO+EBRT</td> <td>4/10 (40%)</td> </tr> <tr> <td>Control</td> <td>0/21</td> </tr> </table> <p>-Cicatriz parenquimal: p= 0,3</p> <table border="1" data-bbox="1323 398 1516 468"> <tr> <td>RIO</td> <td>15/17 (88%)</td> </tr> <tr> <td>RIO+EBRT</td> <td>8/10 (80%)</td> </tr> <tr> <td>Control</td> <td>20/21 (95%)</td> </tr> </table> <p>-Necrosis grasa: p=0,03</p> <table border="1" data-bbox="1323 509 1516 579"> <tr> <td>RIO</td> <td>10/17 (59%)</td> </tr> <tr> <td>RIO+EBRT</td> <td>5/10 (50%)</td> </tr> <tr> <td>Control</td> <td>5/21 (24%)</td> </tr> </table> <p>-Calcificación: Frecuencia global p=0,002</p> <table border="1" data-bbox="1323 619 1516 690"> <tr> <td>RIO</td> <td>11/17 (65%)</td> </tr> <tr> <td>RIO+EBRT</td> <td>6/10 (60%)</td> </tr> <tr> <td>Control</td> <td>4/21 (19%)</td> </tr> </table> <p>Típica para quiste grasa: p=0,04</p> <table border="1" data-bbox="1323 730 1516 801"> <tr> <td>RIO</td> <td>7/17 (41%)</td> </tr> <tr> <td>RIO+EBRT</td> <td>4/10 (40%)</td> </tr> <tr> <td>Control</td> <td>3/21 (14%)</td> </tr> </table> <p>Distrofia inespecífica p=0,08</p> <table border="1" data-bbox="1323 841 1516 912"> <tr> <td>RIO</td> <td>6/17 (35%)</td> </tr> <tr> <td>RIO+EBRT</td> <td>4/10 (40%)</td> </tr> <tr> <td>Control</td> <td>3/21 (14%)</td> </tr> </table> <p>-Hallazgos globales circunscritos p=0,0005</p> <table border="1" data-bbox="1323 952 1516 1023"> <tr> <td>RIO</td> <td>11/17 (65%)</td> </tr> <tr> <td>RIO+EBRT</td> <td>8/10 (80%)</td> </tr> <tr> <td>Control</td> <td>5/21 (24%)</td> </tr> </table>	RIO	1/17 (6%)	RIO+EBRT	4/10 (40%)	Control	0/21	RIO	15/17 (88%)	RIO+EBRT	8/10 (80%)	Control	20/21 (95%)	RIO	10/17 (59%)	RIO+EBRT	5/10 (50%)	Control	5/21 (24%)	RIO	11/17 (65%)	RIO+EBRT	6/10 (60%)	Control	4/21 (19%)	RIO	7/17 (41%)	RIO+EBRT	4/10 (40%)	Control	3/21 (14%)	RIO	6/17 (35%)	RIO+EBRT	4/10 (40%)	Control	3/21 (14%)	RIO	11/17 (65%)	RIO+EBRT	8/10 (80%)	Control	5/21 (24%)	III-3
Intervención	65 (rango 47-81)																																																																															
Control	63 (rango 50-78)																																																																															
	Intervenc.	Control																																																																														
T1a	1/27 (4%)	1/21 (5%)																																																																														
T1b	7/27 (26%)	3/21 (15%)																																																																														
T1c	18/27 (67%)	13/21 (65%)																																																																														
T2	1/27 (4%)	3/21 (15%)																																																																														
	Intervenc.	Control																																																																														
Ductal invasiva	26/27 (96%)	19/21 (90%)																																																																														
Otra	1/27 (4%)	2/21 (10%)																																																																														
Intervención	4,4 (rango 3-8)																																																																															
Control	4,2 (rango 3-6,5)																																																																															
RIO	1/17 (6%)																																																																															
RIO+EBRT	4/10 (40%)																																																																															
Control	0/21																																																																															
RIO	15/17 (88%)																																																																															
RIO+EBRT	8/10 (80%)																																																																															
Control	20/21 (95%)																																																																															
RIO	10/17 (59%)																																																																															
RIO+EBRT	5/10 (50%)																																																																															
Control	5/21 (24%)																																																																															
RIO	11/17 (65%)																																																																															
RIO+EBRT	6/10 (60%)																																																																															
Control	4/21 (19%)																																																																															
RIO	7/17 (41%)																																																																															
RIO+EBRT	4/10 (40%)																																																																															
Control	3/21 (14%)																																																																															
RIO	6/17 (35%)																																																																															
RIO+EBRT	4/10 (40%)																																																																															
Control	3/21 (14%)																																																																															
RIO	11/17 (65%)																																																																															
RIO+EBRT	8/10 (80%)																																																																															
Control	5/21 (24%)																																																																															

Autor Localización	Estudio	Características pacientes	Tratamiento Dispositivo	Resultados eficacia	Seguridad	Nivel evidencia																																																																																																																																																		
<p>Welzel (62)* Alemania (2013)</p>	<p>-OBJETIVO: Evaluar la calidad de vida relacionada con la radiación en un subgrupo de pacientes enrolados en el ensayo TARGIT de un centro participante en dicho ensayo. Comparar los resultados de los pacientes tratados dentro del ensayo con dos grupos control tratados con RIO como refuerzo ó EBRT como refuerzo. Análisis intención de tratar (ITT) y tratamiento base (AT)</p> <p>-DISEÑO: Análisis transversal Compara los resultados de los pacientes enrolados en TARGIT-A con dos grupos control de pacientes no aleatorizados tratados con RIO+EBRT o EBRT+refuerzo EBRT</p> <p>-CRITERIOS INCLUSIÓN: Pacientes enrolados en TARGIT-A Grupo control: pacientes tratados en el mismo centro fuera del ensayo TARGIT que reciben un refuerzo de RIO o EBRT seguido del ciclo convencional de EBRT</p> <p>-CRITERIOS EXCLUSIÓN: No indica</p> <p>-PERIODO: Pacientes TARGIT:2002-2009 Pacientes control: refuerzo RIO: 2002-2006 refuerzo EBRT: 2005-2006</p> <p>-CONFLICTO INTERES: posible -FINANCIACIÓN: Beca del Ministerio Alemán de Educación. Patrocinio de Carl Zeiss y Dietmar Hopp foundation.</p>	<p>-Edad media (años):</p> <table border="1" data-bbox="664 287 919 391"> <thead> <tr> <th colspan="3">TARGIT</th> <th colspan="2">CONTROL</th> </tr> <tr> <th>RIO</th> <th>RIO+EBRT</th> <th>EBRT</th> <th>RIO</th> <th>EBRT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>65,5</td> <td>61,8</td> <td>65,2</td> <td>60,1</td> <td>49,9</td> </tr> <tr> <td colspan="3">p=0,276</td> <td colspan="2">p<0,001</td> </tr> </tbody> </table> <p>-Tamaño tumor (cm):</p> <table border="1" data-bbox="664 434 919 611"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">TARGIT</th> <th colspan="2">CONTROL</th> </tr> <tr> <th>RIO</th> <th>RIO+EBRT</th> <th>EBRT</th> <th>RIO</th> <th>EBRT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0-1</td> <td>8</td> <td>3</td> <td>14</td> <td>13</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>1-2</td> <td>16</td> <td>9</td> <td>25</td> <td>49</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td>>2</td> <td>1</td> <td>4</td> <td>7</td> <td>28</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="3">p=0,376</td> <td colspan="2">p=0,414</td> </tr> </tbody> </table> <p>-Ganglios afectados:</p> <table border="1" data-bbox="664 653 931 837"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">TARGIT</th> <th colspan="2">CONTROL</th> </tr> <tr> <th>RIO</th> <th>RIO+EBRT</th> <th>EBRT</th> <th>RIO</th> <th>EBRT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>NO</td> <td>23</td> <td>14</td> <td>36</td> <td>66</td> <td>34</td> </tr> <tr> <td>N1</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>9</td> <td>20</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>>N1</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>4</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="3">p=0,622</td> <td colspan="2">p=0,253</td> </tr> </tbody> </table> <p>-Cuestionarios EORTC: 1.- Quality of Live C30 (QLQ-C30 versión 3) 2.-Breast Cancer Module (QLQ-BR23)</p> <p>-Proporción de respuesta: 96%-99%</p> <p>-Seguimiento mediano (mes): TARGIT: 32,1 (rango 9-94) Control: 39,1 (rango 8-64)</p>	TARGIT			CONTROL		RIO	RIO+EBRT	EBRT	RIO	EBRT	65,5	61,8	65,2	60,1	49,9	p=0,276			p<0,001			TARGIT			CONTROL		RIO	RIO+EBRT	EBRT	RIO	EBRT	0-1	8	3	14	13	6	1-2	16	9	25	49	23	>2	1	4	7	28	24		p=0,376			p=0,414			TARGIT			CONTROL		RIO	RIO+EBRT	EBRT	RIO	EBRT	NO	23	14	36	66	34	N1	2	2	9	20	11	>N1	0	0	1	4	7		p=0,622			p=0,253		<p>-N=230</p> <p>-N_{TARGIT}= 123 (88) Interv (brazo A) N=41 N=25 20 Gy RIO N=16 20Gy RIO + 46/50Gy EBRT</p> <p>Control (brazo B) N=46 56Gy EBRT (sin refuerzo)</p> <p>-N_{CONTROL}=143 N=90 20Gy RIO + 46Gy EBRT N=53 16Gy EBRT + 50Gy EBRT</p> <p>-Dispositivo: Intrabeam; Carl Zeiss Rayos X,50Kv</p>	<p>-No indica</p>	<p>Análisis ITT pacientes TARGIT: -Estado salud global:</p> <table border="1" data-bbox="1324 306 1506 343"> <thead> <tr> <th>RIO</th> <th>EBRT</th> <th>p=0,183</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>61,6</td> <td>54,8</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>-Restricciones actividades diarias:</p> <table border="1" data-bbox="1324 386 1506 424"> <thead> <tr> <th>RIO</th> <th>EBRT</th> <th>p=0,055</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>72,8</td> <td>61,8</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>-Dolor general:</p> <table border="1" data-bbox="1324 467 1506 505"> <thead> <tr> <th>RIO</th> <th>EBRT</th> <th>p=0,048</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>29,3</td> <td>42,5</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>-Síntomas en la mama:</p> <table border="1" data-bbox="1324 548 1506 585"> <thead> <tr> <th>RIO</th> <th>EBRT</th> <th>p=0,629</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>17,0</td> <td>18,1</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>-Síntomas en el brazo:</p> <table border="1" data-bbox="1324 628 1506 666"> <thead> <tr> <th>RIO</th> <th>EBRT</th> <th>p=0,279</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>24,4</td> <td>31,1</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Análisis AT pacientes TARGIT: -Actividades diarias-profesionales:</p> <table border="1" data-bbox="1324 734 1506 772"> <thead> <tr> <th>RIO</th> <th>EBRT</th> <th>p=0,007</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>78,7</td> <td>60,5</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>-Estado global de salud: p>0,01</p> <table border="1" data-bbox="1324 815 1506 853"> <thead> <tr> <th>RIO</th> <th>EBRT</th> <th>RIO+EBRT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>63,6</td> <td>52,4</td> <td>60,9</td> </tr> </tbody> </table> <p>Síntomas moderado/severo (%) *Dolor en el área tratada:</p> <table border="1" data-bbox="1324 931 1506 1052"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Dolor</th> <th>RIO</th> <th>4/0</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>RIO+EBRT</td> <td>25/13</td> </tr> <tr> <td></td> <td>EBRT</td> <td>11/4</td> </tr> <tr> <th rowspan="2">CONTROL</th> <td>RIO</td> <td>20/9</td> </tr> <tr> <td>EBRT</td> <td>11/8</td> </tr> </tbody> </table>	RIO	EBRT	p=0,183	61,6	54,8		RIO	EBRT	p=0,055	72,8	61,8		RIO	EBRT	p=0,048	29,3	42,5		RIO	EBRT	p=0,629	17,0	18,1		RIO	EBRT	p=0,279	24,4	31,1		RIO	EBRT	p=0,007	78,7	60,5		RIO	EBRT	RIO+EBRT	63,6	52,4	60,9	Dolor	RIO	4/0		RIO+EBRT	25/13		EBRT	11/4	CONTROL	RIO	20/9	EBRT	11/8	<p>III-2</p>
TARGIT			CONTROL																																																																																																																																																					
RIO	RIO+EBRT	EBRT	RIO	EBRT																																																																																																																																																				
65,5	61,8	65,2	60,1	49,9																																																																																																																																																				
p=0,276			p<0,001																																																																																																																																																					
	TARGIT			CONTROL																																																																																																																																																				
	RIO	RIO+EBRT	EBRT	RIO	EBRT																																																																																																																																																			
0-1	8	3	14	13	6																																																																																																																																																			
1-2	16	9	25	49	23																																																																																																																																																			
>2	1	4	7	28	24																																																																																																																																																			
	p=0,376			p=0,414																																																																																																																																																				
	TARGIT			CONTROL																																																																																																																																																				
	RIO	RIO+EBRT	EBRT	RIO	EBRT																																																																																																																																																			
NO	23	14	36	66	34																																																																																																																																																			
N1	2	2	9	20	11																																																																																																																																																			
>N1	0	0	1	4	7																																																																																																																																																			
	p=0,622			p=0,253																																																																																																																																																				
RIO	EBRT	p=0,183																																																																																																																																																						
61,6	54,8																																																																																																																																																							
RIO	EBRT	p=0,055																																																																																																																																																						
72,8	61,8																																																																																																																																																							
RIO	EBRT	p=0,048																																																																																																																																																						
29,3	42,5																																																																																																																																																							
RIO	EBRT	p=0,629																																																																																																																																																						
17,0	18,1																																																																																																																																																							
RIO	EBRT	p=0,279																																																																																																																																																						
24,4	31,1																																																																																																																																																							
RIO	EBRT	p=0,007																																																																																																																																																						
78,7	60,5																																																																																																																																																							
RIO	EBRT	RIO+EBRT																																																																																																																																																						
63,6	52,4	60,9																																																																																																																																																						
Dolor	RIO	4/0																																																																																																																																																						
		RIO+EBRT	25/13																																																																																																																																																					
	EBRT	11/4																																																																																																																																																						
CONTROL	RIO	20/9																																																																																																																																																						
	EBRT	11/8																																																																																																																																																						

Autor Localización	Estudio	Características pacientes	Tratamiento Dispositivo	Resultados eficacia	Seguridad	Nivel evidencia																																																																								
					<p>*Inflamación en el área afectada:</p> <table border="1"> <tr> <td rowspan="3">TAR CT</td> <td>RIO</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>RIO+EBRT</td> <td>7/7</td> </tr> <tr> <td>EBRT</td> <td>4/2</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">CONTROL</td> <td>RIO</td> <td>7/10</td> </tr> <tr> <td>EBRT</td> <td>11/2</td> </tr> </table> <p>*Hipersensibilidad en el área:</p> <table border="1"> <tr> <td rowspan="3">TAR CT</td> <td>RIO</td> <td>4/0</td> </tr> <tr> <td>RIO+EBRT</td> <td>20/7</td> </tr> <tr> <td>EBRT</td> <td>9/7</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">CONTROL</td> <td>RIO</td> <td>20/15</td> </tr> <tr> <td>EBRT</td> <td>11/8</td> </tr> </table> <p>*Problemas en la piel:</p> <table border="1"> <tr> <td rowspan="3">TAR CT</td> <td>RIO</td> <td>4/4</td> </tr> <tr> <td>RIO+EBRT</td> <td>13/6</td> </tr> <tr> <td>EBRT</td> <td>9/4</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">CONTROL</td> <td>RIO</td> <td>11/2</td> </tr> <tr> <td>EBRT</td> <td>4/7</td> </tr> </table> <p>*Dolor en el brazo o codo:</p> <table border="1"> <tr> <td rowspan="3">TAR CT</td> <td>RIO</td> <td>8/8</td> </tr> <tr> <td>RIO+EBRT</td> <td>33/20</td> </tr> <tr> <td>EBRT</td> <td>18/23</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">CONTROL</td> <td>RIO</td> <td>21/15</td> </tr> <tr> <td>EBRT</td> <td>26/8</td> </tr> </table> <p>*Inflamación en brazo o mano:</p> <table border="1"> <tr> <td rowspan="3">TAR CT</td> <td>RIO</td> <td>8/4</td> </tr> <tr> <td>RIO+EBRT</td> <td>6/6</td> </tr> <tr> <td>EBRT</td> <td>9/7</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">CONTROL</td> <td>RIO</td> <td>18/9</td> </tr> <tr> <td>EBRT</td> <td>19/6</td> </tr> </table> <p>*Dificultad al elevar o mover los brazos lateralmente:</p> <table border="1"> <tr> <td rowspan="3">TAR CT</td> <td>RIO</td> <td>20/0</td> </tr> <tr> <td>RIO+EBRT</td> <td>13/7</td> </tr> <tr> <td>EBRT</td> <td>24/12</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">CONTROL</td> <td>RIO</td> <td>16/10</td> </tr> <tr> <td>EBRT</td> <td>11/8</td> </tr> </table>	TAR CT	RIO	0	RIO+EBRT	7/7	EBRT	4/2	CONTROL	RIO	7/10	EBRT	11/2	TAR CT	RIO	4/0	RIO+EBRT	20/7	EBRT	9/7	CONTROL	RIO	20/15	EBRT	11/8	TAR CT	RIO	4/4	RIO+EBRT	13/6	EBRT	9/4	CONTROL	RIO	11/2	EBRT	4/7	TAR CT	RIO	8/8	RIO+EBRT	33/20	EBRT	18/23	CONTROL	RIO	21/15	EBRT	26/8	TAR CT	RIO	8/4	RIO+EBRT	6/6	EBRT	9/7	CONTROL	RIO	18/9	EBRT	19/6	TAR CT	RIO	20/0	RIO+EBRT	13/7	EBRT	24/12	CONTROL	RIO	16/10	EBRT	11/8	
TAR CT	RIO	0																																																																												
	RIO+EBRT	7/7																																																																												
	EBRT	4/2																																																																												
CONTROL	RIO	7/10																																																																												
	EBRT	11/2																																																																												
TAR CT	RIO	4/0																																																																												
	RIO+EBRT	20/7																																																																												
	EBRT	9/7																																																																												
CONTROL	RIO	20/15																																																																												
	EBRT	11/8																																																																												
TAR CT	RIO	4/4																																																																												
	RIO+EBRT	13/6																																																																												
	EBRT	9/4																																																																												
CONTROL	RIO	11/2																																																																												
	EBRT	4/7																																																																												
TAR CT	RIO	8/8																																																																												
	RIO+EBRT	33/20																																																																												
	EBRT	18/23																																																																												
CONTROL	RIO	21/15																																																																												
	EBRT	26/8																																																																												
TAR CT	RIO	8/4																																																																												
	RIO+EBRT	6/6																																																																												
	EBRT	9/7																																																																												
CONTROL	RIO	18/9																																																																												
	EBRT	19/6																																																																												
TAR CT	RIO	20/0																																																																												
	RIO+EBRT	13/7																																																																												
	EBRT	24/12																																																																												
CONTROL	RIO	16/10																																																																												
	EBRT	11/8																																																																												

Autor Localización	Estudio	Características pacientes	Tratamiento Dispositivo	Resultados eficacia	Seguridad	Nivel evidencia																																																																																																																									
Andersen (63)* Dinamarca (2012)	<p>-OBJETIVO: Comparar el desarrollo del dolor persistente entre pacientes enrolados en el ensayo TARGIT tratados en un centro participante en dicho ensayo (Copenhague)</p> <p>-DISEÑO: Retrospectivo, comparativo, investigadores cegados</p> <p>-CRITERIOS INCLUSIÓN: Mujeres post-menopáusicas con cáncer de mama unifocal y unilateral de 50 años o superior, T1,N0,N1,M0,receptor estrógeno positivo y adecuadas para cirugía conservadora.</p> <p>-CRITERIOS EXCLUSIÓN: Cáncer bilateral, cáncer previo y/o radiación previa, mutación gen BRCA2, tumor lobular o componente intraductal extenso, tratamiento hormonal o quimioterapia, cirugía contralateral previa, recurrencia local, metástasis, otros tumores o disección ganglios linfáticos axilares.</p> <p>-PERIODO: 2007-2010</p> <p>-CONFLICTO INTERES: no</p> <p>-FIANCIACIÓN: Innovative Medicines Initiative Joint Undertaking y Lundberg Foundation (Danish Cancer Society)</p>	<p>-Edad media (años):</p> <table border="1" data-bbox="666 287 842 341"> <tr><th>RIO</th><th>EBRT</th><th>p</th></tr> <tr><td>64,7</td><td>65,7</td><td>0,23</td></tr> </table> <p>-Tamaño tumor (mm)</p> <table border="1" data-bbox="666 388 842 442"> <tr><th>RIO</th><th>EBRT</th><th>p</th></tr> <tr><td>10,65</td><td>10,75</td><td>0,85</td></tr> </table> <p>-Histología:</p> <table border="1" data-bbox="666 482 882 753"> <tr><th></th><th>RIO</th><th>EBRT</th></tr> <tr><td>Ductal</td><td>106 (84,1%)</td><td>94 (83,9%)</td></tr> <tr><td>Lobular</td><td>0</td><td>1 (0,9%)</td></tr> <tr><td>Mucinoso</td><td>6 (4,8%)</td><td>5 (4,5%)</td></tr> <tr><td>Medular</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>Papilar</td><td>3 (2,4%)</td><td>1 (0,9%)</td></tr> <tr><td>Tubular</td><td>8 (6,3%)</td><td>5 (4,5%)</td></tr> <tr><td>Otros</td><td>2 (1,6%)</td><td>3 (2,7%)</td></tr> <tr><td>Desconocido</td><td>1 (0,8%)</td><td>3 (2,7%)</td></tr> </table> <p>-Seguimiento medio (meses):</p> <table border="1" data-bbox="666 803 851 858"> <tr><th>RIO</th><th>EBRT</th><th>p</th></tr> <tr><td>17,36</td><td>17,06</td><td>0,87</td></tr> </table> <p>-Envío cuestionarios: abril 2010 a un total de 244 pacientes elegibles</p> <p>-Porcentaje de respuesta: 98% (240/244)</p> <p>-Análisis final: 84,7% (238/281)</p>	RIO	EBRT	p	64,7	65,7	0,23	RIO	EBRT	p	10,65	10,75	0,85		RIO	EBRT	Ductal	106 (84,1%)	94 (83,9%)	Lobular	0	1 (0,9%)	Mucinoso	6 (4,8%)	5 (4,5%)	Medular	0	0	Papilar	3 (2,4%)	1 (0,9%)	Tubular	8 (6,3%)	5 (4,5%)	Otros	2 (1,6%)	3 (2,7%)	Desconocido	1 (0,8%)	3 (2,7%)	RIO	EBRT	p	17,36	17,06	0,87	<p>-N=281 (238) TARGIT Interv.: N=126 RIO</p> <p>Control: N=112 EBRT</p> <p>-Dispositivo: Intrabeam; Carl Zeiss Rayos X,50Kv</p>	<p>-No indica</p>	<p>-Prevalencia dolor persistente en el área tratada (mama, pecho, axila o brazo):</p> <table border="1" data-bbox="1326 306 1512 347"> <tr><th>RIO</th><th>EBRT</th><th>p</th></tr> <tr><td>24,6%</td><td>33,9%</td><td>0,11</td></tr> </table> <p>-Localización del dolor:</p> <table border="1" data-bbox="1326 391 1561 526"> <tr><th></th><th>RIO</th><th>EBRT</th><th>p</th></tr> <tr><td>Mama</td><td>83,9%</td><td>81,6%</td><td>0,80</td></tr> <tr><td>Pecho</td><td>19,4%</td><td>31,6%</td><td>0,25</td></tr> <tr><td>Axila</td><td>38,7%</td><td>50%</td><td>0,35</td></tr> <tr><td>Brazo</td><td>22,6%</td><td>13,2%</td><td>0,30</td></tr> <tr><td>>1 área</td><td>48,4%</td><td>55,3%</td><td>0,57</td></tr> <tr><td>Otras</td><td>40,7%</td><td>26,4%</td><td>0,02</td></tr> </table> <p>-Intensidad del dolor: p= 0,59</p> <table border="1" data-bbox="1326 570 1561 646"> <tr><th></th><th>RIO</th><th>EBRT</th></tr> <tr><td>Ligero</td><td>77,4%</td><td>71,0%</td></tr> <tr><td>Moderado</td><td>22,6%</td><td>26,3%</td></tr> <tr><td>Severo</td><td>0</td><td>2,6%</td></tr> </table> <p>-Frecuencia del peor dolor: p=0,09</p> <table border="1" data-bbox="1326 690 1561 766"> <tr><th></th><th>RIO</th><th>EBRT</th></tr> <tr><td>Diario</td><td>35,5%</td><td>50%</td></tr> <tr><td>1-3 días/sem</td><td>29%</td><td>36,8%</td></tr> <tr><td>Menor</td><td>35,5%</td><td>13,2%</td></tr> </table> <p>-Uso analgesia</p> <table border="1" data-bbox="1326 810 1512 851"> <tr><th>RIO</th><th>EBRT</th><th>p</th></tr> <tr><td>16,1%</td><td>15,8%</td><td>0,97</td></tr> </table> <p>-Prevalencia dolor fuera área tratada:</p> <table border="1" data-bbox="1326 895 1512 937"> <tr><th>RIO</th><th>EBRT</th><th>p</th></tr> <tr><td>40,7%</td><td>26,4%</td><td>0,027</td></tr> </table> <p>-Alteraciones sensoriales:</p> <table border="1" data-bbox="1326 981 1512 1023"> <tr><th>RIO</th><th>EBRT</th><th>p</th></tr> <tr><td>20,6%</td><td>23,2%</td><td>0,75</td></tr> </table>	RIO	EBRT	p	24,6%	33,9%	0,11		RIO	EBRT	p	Mama	83,9%	81,6%	0,80	Pecho	19,4%	31,6%	0,25	Axila	38,7%	50%	0,35	Brazo	22,6%	13,2%	0,30	>1 área	48,4%	55,3%	0,57	Otras	40,7%	26,4%	0,02		RIO	EBRT	Ligero	77,4%	71,0%	Moderado	22,6%	26,3%	Severo	0	2,6%		RIO	EBRT	Diario	35,5%	50%	1-3 días/sem	29%	36,8%	Menor	35,5%	13,2%	RIO	EBRT	p	16,1%	15,8%	0,97	RIO	EBRT	p	40,7%	26,4%	0,027	RIO	EBRT	p	20,6%	23,2%	0,75	<p>III-3</p>
RIO	EBRT	p																																																																																																																													
64,7	65,7	0,23																																																																																																																													
RIO	EBRT	p																																																																																																																													
10,65	10,75	0,85																																																																																																																													
	RIO	EBRT																																																																																																																													
Ductal	106 (84,1%)	94 (83,9%)																																																																																																																													
Lobular	0	1 (0,9%)																																																																																																																													
Mucinoso	6 (4,8%)	5 (4,5%)																																																																																																																													
Medular	0	0																																																																																																																													
Papilar	3 (2,4%)	1 (0,9%)																																																																																																																													
Tubular	8 (6,3%)	5 (4,5%)																																																																																																																													
Otros	2 (1,6%)	3 (2,7%)																																																																																																																													
Desconocido	1 (0,8%)	3 (2,7%)																																																																																																																													
RIO	EBRT	p																																																																																																																													
17,36	17,06	0,87																																																																																																																													
RIO	EBRT	p																																																																																																																													
24,6%	33,9%	0,11																																																																																																																													
	RIO	EBRT	p																																																																																																																												
Mama	83,9%	81,6%	0,80																																																																																																																												
Pecho	19,4%	31,6%	0,25																																																																																																																												
Axila	38,7%	50%	0,35																																																																																																																												
Brazo	22,6%	13,2%	0,30																																																																																																																												
>1 área	48,4%	55,3%	0,57																																																																																																																												
Otras	40,7%	26,4%	0,02																																																																																																																												
	RIO	EBRT																																																																																																																													
Ligero	77,4%	71,0%																																																																																																																													
Moderado	22,6%	26,3%																																																																																																																													
Severo	0	2,6%																																																																																																																													
	RIO	EBRT																																																																																																																													
Diario	35,5%	50%																																																																																																																													
1-3 días/sem	29%	36,8%																																																																																																																													
Menor	35,5%	13,2%																																																																																																																													
RIO	EBRT	p																																																																																																																													
16,1%	15,8%	0,97																																																																																																																													
RIO	EBRT	p																																																																																																																													
40,7%	26,4%	0,027																																																																																																																													
RIO	EBRT	p																																																																																																																													
20,6%	23,2%	0,75																																																																																																																													

Autor Localización	Estudio	Características pacientes	Tratamiento Dispositivo	Resultados eficacia	Seguridad	Nivel evidencia																																																																	
Rivera (66)* USA (2012)	<p>-OBJETIVO: Identificar, cuantificar y comparar los cambios mamográficos en un subgrupo de pacientes enrolados en TARGIT-A de un centro participante en dicho ensayo (California)</p> <p>-DISEÑO: Retrospectivo, comparativo Evaluación retrospectiva de las mamografías por radiólogos cegados de más 10 años de experiencia. Comparación de los resultados con la mama no tratada del mismo paciente.</p> <p>-CRITERIOS INCLUSIÓN: Pacientes incluidos en TARGIT tratados entre 2005-2009</p> <p>-CRITERIOS EXCLUSIÓN: Pacientes que no disponen de mamografías para cada intervalo de tiempo especificado, mastectomía previa a RIO, EBRT previa a RIO debido a la presencia de ganglios positivos o márgenes positivos</p> <p>-PERIODO: 2005-2009</p> <p>-CONFLICTO INTERES: no</p>	<p>-Edad media (años):</p> <table border="1" data-bbox="664 278 871 350"> <tr><th>RIO</th><th>EBRT</th></tr> <tr><td>58 (rango 40-73)</td><td>87 (rango 40-81)</td></tr> </table> <p>-Tamaño medio tumor (mm):</p> <table border="1" data-bbox="664 395 871 467"> <tr><th>RIO</th><th>EBRT</th></tr> <tr><td>15 (rango 3-25)</td><td>16 (rango 7-38)</td></tr> </table> <p>-Seguimiento (años): 4</p>	RIO	EBRT	58 (rango 40-73)	87 (rango 40-81)	RIO	EBRT	15 (rango 3-25)	16 (rango 7-38)	<p>-N=49 (30) TARGIT Interv. N=15 RIO Control N=16 EBRT</p> <p>90 mamografías evaluadas: 47% RIO y 53% EBRT</p> <p>-Dispositivo: Intrabeam; Carl Zeiss Rayos X,50Kv</p>	<p>-No indica</p>	<p>ANÁLISIS ESTADÍSTICO ANOVA:</p> <p>-Distorsión estructural (4 años):</p> <table border="1" data-bbox="1324 299 1512 341"> <tr><th>RIO</th><th>EBRT</th><th>p=0,21</th></tr> <tr><td>26</td><td>20</td><td></td></tr> </table> <p>-Engrosamiento piel (4 años):</p> <table border="1" data-bbox="1324 388 1512 429"> <tr><th>RIO</th><th>EBRT</th><th>p=0,50</th></tr> <tr><td>15</td><td>22</td><td></td></tr> </table> <p>-Retracción (4 años):</p> <table border="1" data-bbox="1324 476 1512 517"> <tr><th>RIO</th><th>EBRT</th><th>p=0,39</th></tr> <tr><td>23</td><td>20</td><td></td></tr> </table> <p>-Calcificación (4 años):</p> <table border="1" data-bbox="1324 564 1512 606"> <tr><th>RIO</th><th>EBRT</th><th>p=0,08</th></tr> <tr><td>12</td><td>5</td><td></td></tr> </table> <p>-Necrosis grasa (4 años):</p> <table border="1" data-bbox="1324 652 1512 694"> <tr><th>RIO</th><th>EBRT</th><th>p=0,05</th></tr> <tr><td>13</td><td>3</td><td></td></tr> </table> <p>-Densidad de masa (4 años):</p> <table border="1" data-bbox="1324 740 1512 782"> <tr><th>RIO</th><th>EBRT</th><th>p=0,20</th></tr> <tr><td>1</td><td>4</td><td></td></tr> </table> <p>-Porcentaje de pacientes:</p> <table border="1" data-bbox="1324 807 1512 1055"> <thead> <tr><th></th><th>RIO</th><th>EBRT</th></tr> </thead> <tbody> <tr><td>Distorsión</td><td>8 57,1%</td><td>9 56,2%</td></tr> <tr><td>Engrosamiento</td><td>7 50%</td><td>10 62,5%</td></tr> <tr><td>Retracción</td><td>6 42,9%</td><td>10 62,5%</td></tr> <tr><td>Calcificación</td><td>6 42,9%</td><td>4 25%</td></tr> <tr><td>Necrosis grasa</td><td>5 35,7%</td><td>2 12,5%</td></tr> <tr><td>Densidad</td><td>1 7,1%</td><td>4 25%</td></tr> </tbody> </table>	RIO	EBRT	p=0,21	26	20		RIO	EBRT	p=0,50	15	22		RIO	EBRT	p=0,39	23	20		RIO	EBRT	p=0,08	12	5		RIO	EBRT	p=0,05	13	3		RIO	EBRT	p=0,20	1	4			RIO	EBRT	Distorsión	8 57,1%	9 56,2%	Engrosamiento	7 50%	10 62,5%	Retracción	6 42,9%	10 62,5%	Calcificación	6 42,9%	4 25%	Necrosis grasa	5 35,7%	2 12,5%	Densidad	1 7,1%	4 25%	III-3
RIO	EBRT																																																																						
58 (rango 40-73)	87 (rango 40-81)																																																																						
RIO	EBRT																																																																						
15 (rango 3-25)	16 (rango 7-38)																																																																						
RIO	EBRT	p=0,21																																																																					
26	20																																																																						
RIO	EBRT	p=0,50																																																																					
15	22																																																																						
RIO	EBRT	p=0,39																																																																					
23	20																																																																						
RIO	EBRT	p=0,08																																																																					
12	5																																																																						
RIO	EBRT	p=0,05																																																																					
13	3																																																																						
RIO	EBRT	p=0,20																																																																					
1	4																																																																						
	RIO	EBRT																																																																					
Distorsión	8 57,1%	9 56,2%																																																																					
Engrosamiento	7 50%	10 62,5%																																																																					
Retracción	6 42,9%	10 62,5%																																																																					
Calcificación	6 42,9%	4 25%																																																																					
Necrosis grasa	5 35,7%	2 12,5%																																																																					
Densidad	1 7,1%	4 25%																																																																					

Autor Localización	Estudio	Características pacientes	Tratamiento Dispositivo	Resultados eficacia	Seguridad	Nivel evidencia																																																																																																																																																														
Sperk (64)* Alemania (2012)	<p>-OBJETIVO: Comparar la toxicidad a largo plazo entre un subgrupo de pacientes incluidos en el ensayo TARGIT de un centro participante (Mannheim) y un grupo control</p> <p>-DISEÑO: Series de casos comparadas</p> <p>-CRITERIOS INCLUSIÓN: Pacientes incluidos en TARGIT-A, Modificación protocolo: adición de EBRT en caso de márgenes negativos o <1 cm Grupo control: refuerzo RIO en caso de tamaño tumor <3,5 cm</p> <p>-CRITERIOS EXCLUSIÓN: No indica</p> <p>-PERIODO: 2002-2008</p> <p>-CONFLICTO INTERES: si</p> <p>-FINANCIACIÓN: Beca del Ministerio Alemán de Educación. Patrocinación de Carl Zeiss</p>	<p>Edad mediana (años):</p> <table border="1" data-bbox="664 278 919 375"> <thead> <tr> <th colspan="2">TARGIT</th> <th colspan="2">CONTROL</th> </tr> <tr> <th>Brazo A</th> <th>Brazo B</th> <th></th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>RIO</td> <td>RIO+ EBRT</td> <td>EBRT</td> <td>RIO+ EBRT</td> </tr> <tr> <td>66,6</td> <td>61,8</td> <td>69,0</td> <td>62,0</td> </tr> </tbody> </table> <p>-Tipo tumor:</p> <table border="1" data-bbox="664 417 955 599"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">TARGIT</th> <th>CONT</th> </tr> <tr> <th>RIO</th> <th>RIO+ EBRT</th> <th>EBRT</th> <th>RIO + EBRT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ductal</td> <td>32</td> <td>15</td> <td>52</td> <td>130</td> </tr> <tr> <td>Lobular</td> <td>2</td> <td>5</td> <td>2</td> <td>64</td> </tr> <tr> <td>Desconocido</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>T1</td> <td>32</td> <td>15</td> <td>47</td> <td>128</td> </tr> <tr> <td>T2</td> <td>2</td> <td>5</td> <td>8</td> <td>66</td> </tr> <tr> <td>Desconocido</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table> <p>-Ganglios afectados:</p> <table border="1" data-bbox="664 641 955 757"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">TARGIT</th> <th>CONT</th> </tr> <tr> <th>RIO</th> <th>RIO+ EBRT</th> <th>EBRT</th> <th>RIO + EBRT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N0</td> <td>32</td> <td>18</td> <td>44</td> <td>144</td> </tr> <tr> <td>N1</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>10</td> <td>36</td> </tr> <tr> <td>N2</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>14</td> </tr> </tbody> </table> <p>-Márgenes resección:</p> <table border="1" data-bbox="664 798 955 895"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">TARGIT</th> <th>CONT</th> </tr> <tr> <th>RIO</th> <th>RIO+ EBRT</th> <th>EBRT</th> <th>RIO + EBRT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>R0</td> <td>31</td> <td>20</td> <td>55</td> <td>177</td> </tr> <tr> <td>R1</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>7</td> </tr> </tbody> </table> <p>-Seguimiento máximo: 9 años Mediana: Brazo A: 40 meses (53,7% ≥40) Brazo B: 42 meses (50,9% ≥42) Control: 52 meses</p>	TARGIT		CONTROL		Brazo A	Brazo B			RIO	RIO+ EBRT	EBRT	RIO+ EBRT	66,6	61,8	69,0	62,0		TARGIT			CONT	RIO	RIO+ EBRT	EBRT	RIO + EBRT	Ductal	32	15	52	130	Lobular	2	5	2	64	Desconocido	0	0	0	2	T1	32	15	47	128	T2	2	5	8	66	Desconocido	0	0	0	1		TARGIT			CONT	RIO	RIO+ EBRT	EBRT	RIO + EBRT	N0	32	18	44	144	N1	2	2	10	36	N2	0	0	1	14		TARGIT			CONT	RIO	RIO+ EBRT	EBRT	RIO + EBRT	R0	31	20	55	177	R1	0	0	0	7	<p>-N=305 -TARGIT N=109 *brazo A: N=34 20 Gy RIO N=20 20 Gy RIO + 46-50 Gy EBRT *brazo B: N=55 56 Gy EBRT</p> <p>-Grupo control: N=196 20Gy RIO + 46-50 Gy EBRT</p> <p>-Dispositivo: IntraBeam; Carl Zeiss Rayos X,50Kv</p>	<p>-SG: TARGIT: 100% a 3 años Control: 93% a 3 años</p> <p>-Recurrencias: Brazo A: 0 a 40 meses Brazo B: 0 a 42 meses Control: 4/196 a 52 meses</p> <p>-IBRT contralateral: Brazo A: 0 Brazo B: 1,8% (1/55) a 4 meses Control: 4% (8/196) a 4 meses</p> <p>-Metástasis distante: Brazo A: 3,7% (2/54) Brazo B: 1,8% (1/55) Control: 6,6%(13/196)</p>	<p>-Escala LENT-SOMA (a 3 años):</p> <p>-Edema II/III:</p> <table border="1" data-bbox="1324 312 1525 350"> <tr> <th>Brazo A</th> <th>Brazo B</th> <th>p=</th> </tr> <tr> <td>1,9%</td> <td>8,0%</td> <td>0,18</td> </tr> </table> <p>-Fibrosis II:</p> <table border="1" data-bbox="1324 381 1525 419"> <tr> <th>Brazo A</th> <th>Brazo B</th> <th>p=</th> </tr> <tr> <td>17,0%</td> <td>15,6%</td> <td>0,85</td> </tr> </table> <p>-Fibrosis III:</p> <table border="1" data-bbox="1324 451 1525 488"> <tr> <th>Brazo A</th> <th>Brazo B</th> <th>p=</th> </tr> <tr> <td>0%</td> <td>2,6%</td> <td>0,27</td> </tr> </table> <p>-Fibrosis II/III:</p> <table border="1" data-bbox="1324 520 1525 558"> <tr> <th>Brazo A</th> <th>Brazo B</th> <th>p=</th> </tr> <tr> <td>17,0%</td> <td>18,4%</td> <td>0,98</td> </tr> </table> <p>-Dolor II/III/IV:</p> <table border="1" data-bbox="1324 589 1525 627"> <tr> <th>Brazo A</th> <th>Brazo B</th> <th>p=</th> </tr> <tr> <td>20,6%</td> <td>15,7%</td> <td>0,48</td> </tr> </table> <p>-Hiperpigmentación II:</p> <table border="1" data-bbox="1324 658 1525 696"> <tr> <th>Brazo A</th> <th>Brazo B</th> <th>p=</th> </tr> <tr> <td>5,6%</td> <td>7,7%</td> <td>0,68</td> </tr> </table> <p>-Linfedema II/III/IV:</p> <table border="1" data-bbox="1324 728 1525 766"> <tr> <th>Brazo A</th> <th>Brazo B</th> <th>p=</th> </tr> <tr> <td>1,9%</td> <td>3,9%</td> <td>0,53</td> </tr> </table> <p>-Telangectasia (cualq grado):</p> <table border="1" data-bbox="1324 797 1525 835"> <tr> <th>Brazo A</th> <th>Brazo B</th> <th>p=</th> </tr> <tr> <td>5,8%</td> <td>17,7%</td> <td>0,04</td> </tr> </table> <p>-Retracción (cualq grado):</p> <table border="1" data-bbox="1324 866 1525 904"> <tr> <th>Brazo A</th> <th>Brazo B</th> <th>p=</th> </tr> <tr> <td>40,9%</td> <td>25,5%</td> <td>0,29</td> </tr> </table> <p>-Ulceraación II/III/IV:</p> <table border="1" data-bbox="1324 936 1525 973"> <tr> <th>Brazo A</th> <th>Brazo B</th> <th>p=</th> </tr> <tr> <td>1,9%</td> <td>0%</td> <td>0,32</td> </tr> </table>	Brazo A	Brazo B	p=	1,9%	8,0%	0,18	Brazo A	Brazo B	p=	17,0%	15,6%	0,85	Brazo A	Brazo B	p=	0%	2,6%	0,27	Brazo A	Brazo B	p=	17,0%	18,4%	0,98	Brazo A	Brazo B	p=	20,6%	15,7%	0,48	Brazo A	Brazo B	p=	5,6%	7,7%	0,68	Brazo A	Brazo B	p=	1,9%	3,9%	0,53	Brazo A	Brazo B	p=	5,8%	17,7%	0,04	Brazo A	Brazo B	p=	40,9%	25,5%	0,29	Brazo A	Brazo B	p=	1,9%	0%	0,32	III-3
TARGIT		CONTROL																																																																																																																																																																		
Brazo A	Brazo B																																																																																																																																																																			
RIO	RIO+ EBRT	EBRT	RIO+ EBRT																																																																																																																																																																	
66,6	61,8	69,0	62,0																																																																																																																																																																	
	TARGIT			CONT																																																																																																																																																																
	RIO	RIO+ EBRT	EBRT	RIO + EBRT																																																																																																																																																																
Ductal	32	15	52	130																																																																																																																																																																
Lobular	2	5	2	64																																																																																																																																																																
Desconocido	0	0	0	2																																																																																																																																																																
T1	32	15	47	128																																																																																																																																																																
T2	2	5	8	66																																																																																																																																																																
Desconocido	0	0	0	1																																																																																																																																																																
	TARGIT			CONT																																																																																																																																																																
	RIO	RIO+ EBRT	EBRT	RIO + EBRT																																																																																																																																																																
N0	32	18	44	144																																																																																																																																																																
N1	2	2	10	36																																																																																																																																																																
N2	0	0	1	14																																																																																																																																																																
	TARGIT			CONT																																																																																																																																																																
	RIO	RIO+ EBRT	EBRT	RIO + EBRT																																																																																																																																																																
R0	31	20	55	177																																																																																																																																																																
R1	0	0	0	7																																																																																																																																																																
Brazo A	Brazo B	p=																																																																																																																																																																		
1,9%	8,0%	0,18																																																																																																																																																																		
Brazo A	Brazo B	p=																																																																																																																																																																		
17,0%	15,6%	0,85																																																																																																																																																																		
Brazo A	Brazo B	p=																																																																																																																																																																		
0%	2,6%	0,27																																																																																																																																																																		
Brazo A	Brazo B	p=																																																																																																																																																																		
17,0%	18,4%	0,98																																																																																																																																																																		
Brazo A	Brazo B	p=																																																																																																																																																																		
20,6%	15,7%	0,48																																																																																																																																																																		
Brazo A	Brazo B	p=																																																																																																																																																																		
5,6%	7,7%	0,68																																																																																																																																																																		
Brazo A	Brazo B	p=																																																																																																																																																																		
1,9%	3,9%	0,53																																																																																																																																																																		
Brazo A	Brazo B	p=																																																																																																																																																																		
5,8%	17,7%	0,04																																																																																																																																																																		
Brazo A	Brazo B	p=																																																																																																																																																																		
40,9%	25,5%	0,29																																																																																																																																																																		
Brazo A	Brazo B	p=																																																																																																																																																																		
1,9%	0%	0,32																																																																																																																																																																		

Autor Localización	Estudio	Características pacientes	Tratamiento Dispositivo	Resultados eficacia	Seguridad	Nivel evidencia																																																															
Zhou(69) China (2012)	<p>-OBJETIVO: Compara las complicaciones post-operatorias, resultados cosméticos y oncológicos entre la RIO y la política convencional de radiación</p> <p>-DISEÑO: Series de casos comparadas</p> <p>-CRITERIOS INCLUSIÓN: ≥40 años (excepciones si presentan tipos especiales de tumores o tamaño ≥1 cm de diámetro), distancia tumor-areola ≤5 cm, sin contraindicación para cirugía conservadora como radiación previa del pecho o enfermedad del tejido conectivo</p> <p>-CRITERIOS EXCLUSIÓN: Tumor multifocal, márgenes positivos, metástasis en ≥4 ganglios linfáticos axilares</p> <p>-PERIODO: 2007-2011</p> <p>-CONFLICTO INTERES: no indica</p>	<p>-Edad:</p> <table border="1" data-bbox="662 278 953 410"> <thead> <tr> <th></th> <th>Intervención</th> <th>Control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>31-39</td> <td>15/72</td> <td>13/71</td> </tr> <tr> <td>40-49</td> <td>27/72</td> <td>27/71</td> </tr> <tr> <td>50-59</td> <td>21/72</td> <td>19/71</td> </tr> <tr> <td>≥60</td> <td>9/72</td> <td>12/71</td> </tr> </tbody> </table> <p>-Tamaño diámetro máximo (mm):</p> <table border="1" data-bbox="662 454 953 614"> <thead> <tr> <th></th> <th>Intervención</th> <th>Control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><5</td> <td>6/72</td> <td>5/71</td> </tr> <tr> <td>5-9</td> <td>11/72</td> <td>10/71</td> </tr> <tr> <td>10-15</td> <td>30/72</td> <td>30/71</td> </tr> <tr> <td>16-20</td> <td>18/72</td> <td>20/71</td> </tr> <tr> <td>>20</td> <td>7/72</td> <td>6/71</td> </tr> </tbody> </table> <p>-Histología:</p> <table border="1" data-bbox="662 658 953 819"> <thead> <tr> <th></th> <th>Interv</th> <th>Control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ductal</td> <td>55/72</td> <td>55/71</td> </tr> <tr> <td>Lobular</td> <td>4/72</td> <td>4/71</td> </tr> <tr> <td>Mucinoso</td> <td>5/72</td> <td>4/71</td> </tr> <tr> <td>Intraductal</td> <td>8/72</td> <td>7/71</td> </tr> <tr> <td>Medular</td> <td>0</td> <td>1/71</td> </tr> </tbody> </table> <p>-Metástasis ganglios axilares:</p> <table border="1" data-bbox="662 863 953 971"> <thead> <tr> <th></th> <th>Interv</th> <th>Control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N0</td> <td>72/72</td> <td>66/71</td> </tr> <tr> <td>N1</td> <td>7/72</td> <td>6/71</td> </tr> <tr> <td>N2</td> <td>1/72</td> <td>0/71</td> </tr> </tbody> </table> <p>-Seguimiento mediano (meses):32 Rango: 3-54 meses</p>		Intervención	Control	31-39	15/72	13/71	40-49	27/72	27/71	50-59	21/72	19/71	≥60	9/72	12/71		Intervención	Control	<5	6/72	5/71	5-9	11/72	10/71	10-15	30/72	30/71	16-20	18/72	20/71	>20	7/72	6/71		Interv	Control	Ductal	55/72	55/71	Lobular	4/72	4/71	Mucinoso	5/72	4/71	Intraductal	8/72	7/71	Medular	0	1/71		Interv	Control	N0	72/72	66/71	N1	7/72	6/71	N2	1/72	0/71	<p>-N=143 Grupo RIO: N=72 66/72 20-21 Gy 6/72 19-20 Gy</p> <p>Grupo control: N=71 46-50 Gy EBRT</p> <p>-Dispositivo: Varian Clinic 23EX Electrones (9-12 MeV)</p>	<p>-SG: no indica -SLE: no indica</p> <p>-RL a 10-12 meses: Interv: 2,78% (2/72) Control: 1,41% (1/71)</p> <p>-METASTASIS: Interv: 2,78% (2/72) 31 meses Control: 2,82% (2/71)</p> <p>-MORTALIDAD: Interv: 1,39% (1/72) 26 meses Control: 0% (0/71)</p>	<p>-Infección: 0 en ambos grupos</p> <p>-Edema/efusión: 16/72 RIO, 0/71 Control</p> <p>-Hematoma: 0 en ambos grupos</p> <p>-Necrosis grasa: 0 RIO</p> <p>-Licuefacción: 2/72 RIO</p> <p>-Dehiscencia de la incisión: no indica</p> <p>-Resultados cosméticos (1 año): p=0,032 *Buenos o excelentes: 53/59 RIO, 42/56 Control *Normal o peor: 6/59 RIO, 14/56 Control</p>	III-2
	Intervención	Control																																																																			
31-39	15/72	13/71																																																																			
40-49	27/72	27/71																																																																			
50-59	21/72	19/71																																																																			
≥60	9/72	12/71																																																																			
	Intervención	Control																																																																			
<5	6/72	5/71																																																																			
5-9	11/72	10/71																																																																			
10-15	30/72	30/71																																																																			
16-20	18/72	20/71																																																																			
>20	7/72	6/71																																																																			
	Interv	Control																																																																			
Ductal	55/72	55/71																																																																			
Lobular	4/72	4/71																																																																			
Mucinoso	5/72	4/71																																																																			
Intraductal	8/72	7/71																																																																			
Medular	0	1/71																																																																			
	Interv	Control																																																																			
N0	72/72	66/71																																																																			
N1	7/72	6/71																																																																			
N2	1/72	0/71																																																																			

Autor Localización	Estudio	Características pacientes	Tratamiento Dispositivo	Resultados eficacia	Seguridad	Nivel evidencia																																													
Carvalho (73) Brasil (2011)	<p>-OBJETIVO: Comparar cambios post-operatorios hallados mediante mamografías entre ELIOT y la radioterapia convencional</p> <p>-DISEÑO: Series de casos comparadas Evaluaciones mamográficas realizadas por dos radiólogos cegados con más de 10 años de experiencia</p> <p>-CRITERIOS INCLUSIÓN: ≥45 años, único tumor <3 cm</p> <p>-CRITERIOS EXCLUSIÓN: No indica</p> <p>-PERIODO: 2004-2007</p> <p>-CONFLICTO INTERES: no indica</p>	<p>-Edad media (años): ELIOT: 64,1 RT: 54,3</p> <p>-Tamaño (mm): ELIOT: 15,5 RT: 14,1</p> <p>-Localización: Cuadrante inferior lateral: RIO: 13,3% (4/30) RT: 0% Cuadrante inferior medial: RIO: 6,7% (2/30) RT: 6,7% (2/30) Cuadrante superior lateral: RIO: 26,7% (8/30) RT: 63,3% (19/30) Cuadrante superior medial: RIO: 6,7% (2/30) RT: 20% (6/19) Cuadrante superior medial: RIO: 20% (6/30) RT: 3,3% (1/30) Unión cuadrantes inferiores: RIO: 16,7% (5/30) RT: 6,7% (2/30) Unión cuadrantes superiores: RIO: 16,7% (5/30) RT: 6,7% (2/30) Retroareolar: RIO: 3,3% (1/30) RT: 0%</p> <p>-Histología: Invasivo ductal: RIO: 83,3% (25/30) RT: 70% (21/30) Invasivo lobular: RIO: 10% (3/30) RT: 10% (3/30) Invasivo ductal-lobular: RIO: 0% RT: 6,6% (2/30) Invasivo otros: RIO: 3,3% (1/30) RT: 3,3% (1/30) Ductal in situ: RIO: 3,3% (1/30) RT: 10% (3/30)</p> <p>-Seguimiento: 14-24 meses</p>	<p>-N=60</p> <p>Grupo ELIOT: N=30 21Gy Grupo Control: N:30 50Gy + 10Gy</p> <p>-Dispositivo : Philips SL75/10 (8-10 MeV)</p>	<p>-No indica</p>	<p>-Engrosamiento cutáneo (>2mm):</p> <table border="1" data-bbox="1321 278 1572 357"> <thead> <tr> <th></th> <th>ELIOT</th> <th>RT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>12 meses</td> <td>60% (18/30)</td> <td>40% (12)</td> </tr> <tr> <td>24 meses</td> <td>33,3% (10)</td> <td>13,3% (4)</td> </tr> </tbody> </table> <p>-Retracción cutánea</p> <table border="1" data-bbox="1321 404 1572 483"> <thead> <tr> <th></th> <th>ELIOT</th> <th>RT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>12 meses</td> <td>43% (13)</td> <td>36,6% (11)</td> </tr> <tr> <td>24 meses</td> <td>46,6% (14)</td> <td>23,3% (7)</td> </tr> </tbody> </table> <p>-Edema:</p> <table border="1" data-bbox="1321 530 1572 609"> <thead> <tr> <th></th> <th>ELIOT</th> <th>RT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>12 meses</td> <td>36,6% (11)</td> <td>56,6% (17)</td> </tr> <tr> <td>24 meses</td> <td>26,6% (8)</td> <td>40% (12)</td> </tr> </tbody> </table> <p>-Calificación:</p> <table border="1" data-bbox="1321 656 1572 735"> <thead> <tr> <th></th> <th>ELIOT</th> <th>RT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>12 meses</td> <td>---</td> <td>---</td> </tr> <tr> <td>24 meses</td> <td>60%</td> <td>47%</td> </tr> </tbody> </table> <p>-Necrosis grasa:</p> <table border="1" data-bbox="1321 782 1572 861"> <thead> <tr> <th></th> <th>ELIOT</th> <th>RT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>12 meses</td> <td>20% (6)</td> <td>6,6% (2)</td> </tr> <tr> <td>24 meses</td> <td>33,3% (10)</td> <td>13,3% (4)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables entre ambos grupos</p>		ELIOT	RT	12 meses	60% (18/30)	40% (12)	24 meses	33,3% (10)	13,3% (4)		ELIOT	RT	12 meses	43% (13)	36,6% (11)	24 meses	46,6% (14)	23,3% (7)		ELIOT	RT	12 meses	36,6% (11)	56,6% (17)	24 meses	26,6% (8)	40% (12)		ELIOT	RT	12 meses	---	---	24 meses	60%	47%		ELIOT	RT	12 meses	20% (6)	6,6% (2)	24 meses	33,3% (10)	13,3% (4)	<p>III-2</p>
	ELIOT	RT																																																	
12 meses	60% (18/30)	40% (12)																																																	
24 meses	33,3% (10)	13,3% (4)																																																	
	ELIOT	RT																																																	
12 meses	43% (13)	36,6% (11)																																																	
24 meses	46,6% (14)	23,3% (7)																																																	
	ELIOT	RT																																																	
12 meses	36,6% (11)	56,6% (17)																																																	
24 meses	26,6% (8)	40% (12)																																																	
	ELIOT	RT																																																	
12 meses	---	---																																																	
24 meses	60%	47%																																																	
	ELIOT	RT																																																	
12 meses	20% (6)	6,6% (2)																																																	
24 meses	33,3% (10)	13,3% (4)																																																	

Autor Localización	Estudio	Características pacientes	Tratamiento Dispositivo	Resultados eficacia	Seguridad	Nivel evidencia																																																																											
Rampinelli (67) Italia (EIO) (2011)	<p>-OBJETIVO: Comparar la frecuencia y grado de fibrosis pulmonar inducida por radioterapia entre ELIOT y EBRT</p> <p>-DISEÑO: Serie de casos comparadas, Evaluaciones mamográficas realizadas por dos observadores cegados</p> <p>-CRITERIOS INCLUSIÓN: Pacientes reclutados entre 2005-2006 en un ensayo aleatorio previo de EIO Cáncer invasivo unicéntrico de diámetro <2,5 cm</p> <p>-CRITERIOS EXCLUSIÓN: Tratamiento previo (incluido biopsia) realizado en otra institución, presencia de cualquier contraindicación de radioterapia, lesiones localizadas a menos de 5 mm de la piel u otras localizaciones que impidan la realización de ELIOT</p> <p>-PERIODO: 2008-2009</p> <p>-CONFLICTO INTERES: no</p>	<p>-Edad media (años):</p> <table border="1" data-bbox="662 274 911 347"> <thead> <tr> <th>Brazo ELIOT</th> <th>Brazo EBRT</th> <th>Rango</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>63,1</td> <td>62,4</td> <td>51-78</td> </tr> </tbody> </table> <p>-Histología:</p> <table border="1" data-bbox="662 388 911 521"> <thead> <tr> <th></th> <th>ELIOT</th> <th>EBRT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Lobular</td> <td>8% (8/95)</td> <td>12% (10/83)</td> </tr> <tr> <td>Ductal</td> <td>81% (77/95)</td> <td>83% (69/83)</td> </tr> <tr> <td>Otros</td> <td>11% (10/95)</td> <td>5% (4/83)</td> </tr> </tbody> </table> <p>-Localización tumor:</p> <table border="1" data-bbox="662 561 911 657"> <thead> <tr> <th></th> <th>ELIOT</th> <th>EBRT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Derecha</td> <td>41% (39/95)</td> <td>43% (35/83)</td> </tr> <tr> <td>Izquierda</td> <td>59% (55/95)</td> <td>57% (46/83)</td> </tr> </tbody> </table> <p>-Enfermedad potencialmente relacionada con fibrosis (incluye diabetes e hipertensión):</p> <table border="1" data-bbox="662 710 911 806"> <thead> <tr> <th></th> <th>ELIOT</th> <th>EBRT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Presente</td> <td>44% (26/95)</td> <td>46% (26/83)</td> </tr> <tr> <td>Ausente</td> <td>56% (33/95)</td> <td>54% (30/83)</td> </tr> </tbody> </table> <p>-Fumador:</p> <table border="1" data-bbox="662 846 911 992"> <thead> <tr> <th></th> <th>ELIOT</th> <th>EBRT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nunca</td> <td>64% (61/95)</td> <td>65% (54/83)</td> </tr> <tr> <td>Ex</td> <td>19% (18/95)</td> <td>14% (12/83)</td> </tr> <tr> <td>Actual</td> <td>17% (16/95)</td> <td>21% (17/83)</td> </tr> </tbody> </table> <p>-Seguimiento: 12 meses</p>	Brazo ELIOT	Brazo EBRT	Rango	63,1	62,4	51-78		ELIOT	EBRT	Lobular	8% (8/95)	12% (10/83)	Ductal	81% (77/95)	83% (69/83)	Otros	11% (10/95)	5% (4/83)		ELIOT	EBRT	Derecha	41% (39/95)	43% (35/83)	Izquierda	59% (55/95)	57% (46/83)		ELIOT	EBRT	Presente	44% (26/95)	46% (26/83)	Ausente	56% (33/95)	54% (30/83)		ELIOT	EBRT	Nunca	64% (61/95)	65% (54/83)	Ex	19% (18/95)	14% (12/83)	Actual	17% (16/95)	21% (17/83)	<p>-N=178 Brazo ELIOT: N=95 21Gy</p> <p>Brazo EBRT: N=83 50Gy + 10Gy</p>	<p>-No indica</p>	<p>-Escala visual: Grado 0 (ninguna lesión pulmonar), Grado 1 (únicamente engrosamiento pleural), Grado 2 (engrosamiento pleural asociado opacidades reticulares y/o atelectasia pleural), Grado 3 (opacidades pulmonares y/o consolidación)</p> <table border="1" data-bbox="1324 372 1574 519"> <thead> <tr> <th></th> <th>ELIOT</th> <th>EBRT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>G 1</td> <td>0,56% 1/42</td> <td>14% 25/42</td> </tr> <tr> <td>G 2</td> <td>1,68% 3/42</td> <td>6,7% 12/42</td> </tr> <tr> <td>G 3</td> <td>0,56% 1/42</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>-Fibrosis pulmonar: p<0,0001</p> <table border="1" data-bbox="1324 559 1574 632"> <thead> <tr> <th>Brazo ELIOT</th> <th>Brazo EBRT</th> <th>TOTAL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>11,9% 5/42</td> <td>90,5% 38/42</td> <td>23,6% (42/178)</td> </tr> </tbody> </table> <p>-Riesgo de desarrollar fibrosis:</p> <table border="1" data-bbox="1324 672 1574 758"> <thead> <tr> <th></th> <th>G=0</th> <th>G>0</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ELIOT</td> <td>96% 91/95</td> <td>4% 4/95</td> </tr> <tr> <td>EBRT</td> <td>54% 45/83</td> <td>46% 38/83</td> </tr> </tbody> </table> <p>Riesgo post-radioterapia de desarrollar como mínimo fibrosis grado 1 : OR: 19,20 (95% IC:6,46-57,14) fibrosis grado 2: OR: 5,70 (95% IC:1,56-20,76)</p> <p>-En todos los pacientes del brazo ELIOT que desarrollaron fibrosis pulmonar, el área de la fibrosis no se correspondió exactamente con el cuadrante de la mama radiada</p>		ELIOT	EBRT	G 1	0,56% 1/42	14% 25/42	G 2	1,68% 3/42	6,7% 12/42	G 3	0,56% 1/42	0	Brazo ELIOT	Brazo EBRT	TOTAL	11,9% 5/42	90,5% 38/42	23,6% (42/178)		G=0	G>0	ELIOT	96% 91/95	4% 4/95	EBRT	54% 45/83	46% 38/83	<p>III-2</p>
Brazo ELIOT	Brazo EBRT	Rango																																																																															
63,1	62,4	51-78																																																																															
	ELIOT	EBRT																																																																															
Lobular	8% (8/95)	12% (10/83)																																																																															
Ductal	81% (77/95)	83% (69/83)																																																																															
Otros	11% (10/95)	5% (4/83)																																																																															
	ELIOT	EBRT																																																																															
Derecha	41% (39/95)	43% (35/83)																																																																															
Izquierda	59% (55/95)	57% (46/83)																																																																															
	ELIOT	EBRT																																																																															
Presente	44% (26/95)	46% (26/83)																																																																															
Ausente	56% (33/95)	54% (30/83)																																																																															
	ELIOT	EBRT																																																																															
Nunca	64% (61/95)	65% (54/83)																																																																															
Ex	19% (18/95)	14% (12/83)																																																																															
Actual	17% (16/95)	21% (17/83)																																																																															
	ELIOT	EBRT																																																																															
G 1	0,56% 1/42	14% 25/42																																																																															
G 2	1,68% 3/42	6,7% 12/42																																																																															
G 3	0,56% 1/42	0																																																																															
Brazo ELIOT	Brazo EBRT	TOTAL																																																																															
11,9% 5/42	90,5% 38/42	23,6% (42/178)																																																																															
	G=0	G>0																																																																															
ELIOT	96% 91/95	4% 4/95																																																																															
EBRT	54% 45/83	46% 38/83																																																																															

Autor Localización	Estudio	Características pacientes	Tratamiento Dispositivo	Resultados eficacia	Seguridad	Nivel evidencia																																																																																				
Petit (72) Italia (EIO) (2009)	<p>-OBJETIVO: Resultados preliminares de la mastectomía modificada del pezón (NSM) sobre 1001 pacientes</p> <p>-DISEÑO: Serie de casos comparadas</p> <p>-CRITERIOS INCLUSIÓN: Tumor primario localizado como mínimo a 1 cm fuera de los márgenes de la areola, ausencia de retracción del pezón o secreción sangrante y ausencia de microcalcificaciones retro areolares.</p> <p>-CRITERIOS EXCLUSIÓN: Tejido retroareolar positivo examinado en el momento quirúrgico</p> <p>-PERIODO: 2002-2007</p> <p>-CONFLICTO INTERES: si</p> <p>-FINACIACIÓN: AVON Italy</p>	<p>-Edad media (años):46 (rango 20-73)</p> <table border="1" data-bbox="664 278 942 372"> <thead> <tr> <th></th> <th>ELIOT</th> <th>Retraso RT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><35</td> <td>6,9% (55/800)</td> <td>10,5% (21/201)</td> </tr> <tr> <td>35-49</td> <td>61,8% (495/800)</td> <td>58,5% (117/201)</td> </tr> <tr> <td>≥50</td> <td>31,2% (250/800)</td> <td>21% (63/201)</td> </tr> </tbody> </table> <p>-Tamaño:</p> <table border="1" data-bbox="664 417 942 536"> <thead> <tr> <th></th> <th>ELIOT</th> <th>Retraso RT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tis</td> <td>18,6%</td> <td>16,4%</td> </tr> <tr> <td>T1</td> <td>44,7%</td> <td>36,8%</td> </tr> <tr> <td>T2</td> <td>30,2%</td> <td>39,8%</td> </tr> <tr> <td>T3</td> <td>6,4%</td> <td>6,9%</td> </tr> </tbody> </table> <p>-Histología:</p> <table border="1" data-bbox="664 580 942 700"> <thead> <tr> <th></th> <th>ELIOT</th> <th>Retraso RT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ductal</td> <td>75,5%</td> <td>85,6%</td> </tr> <tr> <td>Lobular</td> <td>8,5%</td> <td>8,0%</td> </tr> <tr> <td>Mixto</td> <td>13,7%</td> <td>6,4%</td> </tr> <tr> <td>Otros</td> <td>1,75%</td> <td>1,99%</td> </tr> </tbody> </table> <p>-Ganglios linfáticos:</p> <table border="1" data-bbox="664 744 942 839"> <thead> <tr> <th></th> <th>ELIOT</th> <th>Retraso RT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>61,7%</td> <td>49,7%</td> </tr> <tr> <td>1-3</td> <td>25,1%</td> <td>30,3%</td> </tr> <tr> <td>≥4</td> <td>13,1%</td> <td>19,9%</td> </tr> </tbody> </table> <p>-Seguimiento medio (meses)(83% pac): 20 (rango 1-69)</p> <p>-Pérdidas seguimiento: 17% (171 pac) (no especifica las causas)</p> <table border="1" data-bbox="664 946 942 1040"> <thead> <tr> <th></th> <th>ELIOT</th> <th>Retraso RT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Media</td> <td>20</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>Rango</td> <td>3-69</td> <td>149</td> </tr> <tr> <td>Perdidas</td> <td>136 (17%)</td> <td>37 (18%)</td> </tr> </tbody> </table>		ELIOT	Retraso RT	<35	6,9% (55/800)	10,5% (21/201)	35-49	61,8% (495/800)	58,5% (117/201)	≥50	31,2% (250/800)	21% (63/201)		ELIOT	Retraso RT	Tis	18,6%	16,4%	T1	44,7%	36,8%	T2	30,2%	39,8%	T3	6,4%	6,9%		ELIOT	Retraso RT	Ductal	75,5%	85,6%	Lobular	8,5%	8,0%	Mixto	13,7%	6,4%	Otros	1,75%	1,99%		ELIOT	Retraso RT	0	61,7%	49,7%	1-3	25,1%	30,3%	≥4	13,1%	19,9%		ELIOT	Retraso RT	Media	20	16	Rango	3-69	149	Perdidas	136 (17%)	37 (18%)	<p>-N=1171 (1001) NSM</p> <p>ELIOT: N=800 NSM 16Gy (sobre pezón)</p> <p>Retraso RT: N=201 16Gy (sobre pezón)</p> <p>-Dispositivo, No indica (MeV)</p>	<p>-SG: no indica -SLE: no indica</p> <p>-RL total: 1,4% (14/) Local + regional: ELIOT 1,6% (13/800) RT 0,5% (1/201)</p> <p>-Metástasis distante: 3,6% (36/1001) ELIOT 3,5% (28/800) RT 4% (8/201)</p> <p>-Mortalidad: 0,4% (4/1001) ELIOT 0,5% (4/800) RT 0</p> <p>*ninguna recurrencia en complejo NAC tras una media de 20 meses de seguimiento (1-63)</p>	<p>-Infección local: p=0,56</p> <table border="1" data-bbox="1324 278 1567 335"> <thead> <tr> <th>Total</th> <th>ELIOT</th> <th>Retraso RT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2% (20)</td> <td>2,13% (17)</td> <td>1,46% (3)</td> </tr> </tbody> </table> <p>-Necrosis Total: p=0,9</p> <table border="1" data-bbox="1324 372 1567 429"> <thead> <tr> <th>Total</th> <th>ELIOT</th> <th>Retraso RT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>3,5% (35)</td> <td>3,5% (28)</td> <td>3,5% (7)</td> </tr> </tbody> </table> <p>-Necrosis parcial: p=0,7</p> <table border="1" data-bbox="1324 467 1567 524"> <thead> <tr> <th>Total</th> <th>ELIOT</th> <th>Retraso RT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5,5% (55)</td> <td>5,6% (45)</td> <td>5,9% (10)</td> </tr> </tbody> </table> <p>-Resultados cosméticos: Escala valoración de 0-10; dividido en tres grupos: Escaso (0-3); aceptable (5-6); excelente (7-10). *Sensibilidad: 2 (escasa) (el 50% de los pacientes recobraron algún tipo de sensibilidad 1 año después de la intervención) *Color: 8 (excelente) (ligera despigmentación de la areola en el 20% de los pac tras 1 año) *Radiodistrofia: 9 (excelente) (el 5,6% presentó radiodistrofia severa; puntuación 0-3) *Simetría: 7 (excelente)</p> <p>*Resultados cosméticos disponibles para 414 pacientes (41,3%): 14,25% (59) seguidos <12 meses, 33,8% (140) entre 12-24 meses, 32,8% (134) entre 24-36 meses y 19,6% (81) más de 36 meses.</p>	Total	ELIOT	Retraso RT	2% (20)	2,13% (17)	1,46% (3)	Total	ELIOT	Retraso RT	3,5% (35)	3,5% (28)	3,5% (7)	Total	ELIOT	Retraso RT	5,5% (55)	5,6% (45)	5,9% (10)	III-2
	ELIOT	Retraso RT																																																																																								
<35	6,9% (55/800)	10,5% (21/201)																																																																																								
35-49	61,8% (495/800)	58,5% (117/201)																																																																																								
≥50	31,2% (250/800)	21% (63/201)																																																																																								
	ELIOT	Retraso RT																																																																																								
Tis	18,6%	16,4%																																																																																								
T1	44,7%	36,8%																																																																																								
T2	30,2%	39,8%																																																																																								
T3	6,4%	6,9%																																																																																								
	ELIOT	Retraso RT																																																																																								
Ductal	75,5%	85,6%																																																																																								
Lobular	8,5%	8,0%																																																																																								
Mixto	13,7%	6,4%																																																																																								
Otros	1,75%	1,99%																																																																																								
	ELIOT	Retraso RT																																																																																								
0	61,7%	49,7%																																																																																								
1-3	25,1%	30,3%																																																																																								
≥4	13,1%	19,9%																																																																																								
	ELIOT	Retraso RT																																																																																								
Media	20	16																																																																																								
Rango	3-69	149																																																																																								
Perdidas	136 (17%)	37 (18%)																																																																																								
Total	ELIOT	Retraso RT																																																																																								
2% (20)	2,13% (17)	1,46% (3)																																																																																								
Total	ELIOT	Retraso RT																																																																																								
3,5% (35)	3,5% (28)	3,5% (7)																																																																																								
Total	ELIOT	Retraso RT																																																																																								
5,5% (55)	5,6% (45)	5,9% (10)																																																																																								

Autor Localización	Estudio	Características pacientes	Tratamiento Dispositivo	Resultados eficacia	Seguridad	Nivel evidencia																																																																																																																		
Maluta (68) Italia (2012)	<p>-OBJETIVO: Resultados de eficacia de RIOe de un estudio unicéntrico en fase II sobre mujeres con cáncer de mama inicial de bajo riesgo</p> <p>-DISEÑO: Serie de casos</p> <p>-CRITERIOS INCLUSIÓN: ≥50 años, tamaño ≤3 cm, grado 1-3, cualquier estado de receptor de estrógenos, enfermedad unicéntrica y unifocal, tumor mucinoso, medular, tubular, coloide y carcinoma lobular in situ</p> <p>-CRITERIOS EXCLUSIÓN: Carcinoma lobular, ductal in situ, componente intraductal extenso.</p> <p>-PERIODO: 2006-2009</p> <p>-CONFLICTO INTERES: no</p>	<p>-Edad media (años): 63 (rango 50-87)</p> <table border="1" data-bbox="662 274 839 354"> <thead> <tr> <th></th> <th>% pac (n)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><50</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>50-59</td> <td>21,7% (49)</td> </tr> <tr> <td>60+</td> <td>78,3% (177)</td> </tr> </tbody> </table> <p>-Tamaño (cm):</p> <table border="1" data-bbox="662 391 839 526"> <thead> <tr> <th></th> <th>% pac (n)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><0,5</td> <td>5,7% (13)</td> </tr> <tr> <td>0,5-1,0</td> <td>35% (79)</td> </tr> <tr> <td>1,0-2,0</td> <td>46% (104)</td> </tr> <tr> <td>2,0-3,0</td> <td>13,3% (30)</td> </tr> <tr> <td>2,0-5,0</td> <td>13,3% (30)</td> </tr> <tr> <td>>5</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>-Histología:</p> <table border="1" data-bbox="662 564 839 643"> <thead> <tr> <th></th> <th>% pac (n)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ductal</td> <td>93,8% (212)</td> </tr> <tr> <td>Lobular</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Otros</td> <td>6,2% (14)</td> </tr> </tbody> </table> <p>-Grado:</p> <table border="1" data-bbox="662 681 839 761"> <thead> <tr> <th></th> <th>% pac (n)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>G1</td> <td>21,2% (48)</td> </tr> <tr> <td>G2</td> <td>61,5% (139)</td> </tr> <tr> <td>G3</td> <td>17,3% (39)</td> </tr> </tbody> </table> <p>-Ganglios linfáticos:</p> <table border="1" data-bbox="662 798 839 878"> <thead> <tr> <th></th> <th>% pac (n)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N0</td> <td>77,9% (176)</td> </tr> <tr> <td>N1-2</td> <td>22,1% (50)</td> </tr> <tr> <td>N3+</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>-Márgenes resección:</p> <table border="1" data-bbox="662 916 888 995"> <thead> <tr> <th></th> <th>% pac (n)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Negativo</td> <td>85,4% (193)</td> </tr> <tr> <td>Positivo</td> <td>7,1% (16)</td> </tr> <tr> <td>Cerrado (≤2 mm)</td> <td>7,5% (17)</td> </tr> </tbody> </table> <p>-Seguimiento medio (meses): 46 Rango :28-63 meses -Perdidas: ninguna</p>		% pac (n)	<50	0	50-59	21,7% (49)	60+	78,3% (177)		% pac (n)	<0,5	5,7% (13)	0,5-1,0	35% (79)	1,0-2,0	46% (104)	2,0-3,0	13,3% (30)	2,0-5,0	13,3% (30)	>5	0		% pac (n)	Ductal	93,8% (212)	Lobular	0	Otros	6,2% (14)		% pac (n)	G1	21,2% (48)	G2	61,5% (139)	G3	17,3% (39)		% pac (n)	N0	77,9% (176)	N1-2	22,1% (50)	N3+	0		% pac (n)	Negativo	85,4% (193)	Positivo	7,1% (16)	Cerrado (≤2 mm)	7,5% (17)	<p>-N=226</p> <p>Cirugía: cuadrantectomía + biopsia del ganglio centinela (márgenes de resección de 1,5-2,0 cm)</p> <p>Radioterapia: 21Gy RIOe</p> <p>-Dispositivo, Mobetron (4-12 MeV)</p>	<p>-SG: no indica -SLE: no indica -RL: 0% -RRg: 0,4% (1/226) 2 años -RD: 0%</p> <p>-Metástasis distante: 0</p> <p>-Mortalidad: 0</p>	<p>-Toxicidad escala CTC 3.0</p> <p>-Fibrosis:</p> <table border="1" data-bbox="1323 294 1525 336"> <thead> <tr> <th>G1</th> <th>G2</th> <th>G3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0,88% (2/226)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>-Hematoma:</p> <table border="1" data-bbox="1323 374 1567 415"> <thead> <tr> <th>G1</th> <th>G2</th> <th>G3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2,65% (6/226)</td> <td>0</td> <td>0,44% (1/226)</td> </tr> </tbody> </table> <p>-Infección:</p> <table border="1" data-bbox="1323 453 1525 495"> <thead> <tr> <th>G1</th> <th>G2</th> <th>G3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0,44% (1/226)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>-Necrosis:</p> <table border="1" data-bbox="1323 532 1525 574"> <thead> <tr> <th>G1</th> <th>G2</th> <th>G3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>-Dolor:</p> <table border="1" data-bbox="1323 612 1525 653"> <thead> <tr> <th>G1</th> <th>G2</th> <th>G3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1,32% (3/226)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>-Edema:</p> <table border="1" data-bbox="1323 691 1525 733"> <thead> <tr> <th>G1</th> <th>G2</th> <th>G3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1,32% (3/226)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>-Evolución resultados cosméticos (6-12-24 meses):</p> <table border="1" data-bbox="1323 771 1576 850"> <thead> <tr> <th></th> <th>6m</th> <th>12m</th> <th>24m</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>G0</td> <td>60,1% (136)</td> <td>60,1% (136)</td> <td>60,1% (136)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Asimetría:</p> <table border="1" data-bbox="1323 888 1576 967"> <thead> <tr> <th></th> <th>6m</th> <th>12m</th> <th>24m</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>G1</td> <td>0%</td> <td>0%</td> <td>6,63% (15)</td> </tr> <tr> <td>G2</td> <td>31,4% (71)</td> <td>31,4% (71)</td> <td>25,6% (58)</td> </tr> <tr> <td>G3</td> <td>8,4% (19)</td> <td>8,4% (19)</td> <td>7,5% (17)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Resto de variables (edema, distorsión, decoloración, cambios en el contorno, cicatriz prominente) grado 1-3: 0%</p>	G1	G2	G3	0,88% (2/226)	0	0	G1	G2	G3	2,65% (6/226)	0	0,44% (1/226)	G1	G2	G3	0,44% (1/226)	0	0	G1	G2	G3	0	0	0	G1	G2	G3	1,32% (3/226)	0	0	G1	G2	G3	1,32% (3/226)	0	0		6m	12m	24m	G0	60,1% (136)	60,1% (136)	60,1% (136)		6m	12m	24m	G1	0%	0%	6,63% (15)	G2	31,4% (71)	31,4% (71)	25,6% (58)	G3	8,4% (19)	8,4% (19)	7,5% (17)	IV
	% pac (n)																																																																																																																							
<50	0																																																																																																																							
50-59	21,7% (49)																																																																																																																							
60+	78,3% (177)																																																																																																																							
	% pac (n)																																																																																																																							
<0,5	5,7% (13)																																																																																																																							
0,5-1,0	35% (79)																																																																																																																							
1,0-2,0	46% (104)																																																																																																																							
2,0-3,0	13,3% (30)																																																																																																																							
2,0-5,0	13,3% (30)																																																																																																																							
>5	0																																																																																																																							
	% pac (n)																																																																																																																							
Ductal	93,8% (212)																																																																																																																							
Lobular	0																																																																																																																							
Otros	6,2% (14)																																																																																																																							
	% pac (n)																																																																																																																							
G1	21,2% (48)																																																																																																																							
G2	61,5% (139)																																																																																																																							
G3	17,3% (39)																																																																																																																							
	% pac (n)																																																																																																																							
N0	77,9% (176)																																																																																																																							
N1-2	22,1% (50)																																																																																																																							
N3+	0																																																																																																																							
	% pac (n)																																																																																																																							
Negativo	85,4% (193)																																																																																																																							
Positivo	7,1% (16)																																																																																																																							
Cerrado (≤2 mm)	7,5% (17)																																																																																																																							
G1	G2	G3																																																																																																																						
0,88% (2/226)	0	0																																																																																																																						
G1	G2	G3																																																																																																																						
2,65% (6/226)	0	0,44% (1/226)																																																																																																																						
G1	G2	G3																																																																																																																						
0,44% (1/226)	0	0																																																																																																																						
G1	G2	G3																																																																																																																						
0	0	0																																																																																																																						
G1	G2	G3																																																																																																																						
1,32% (3/226)	0	0																																																																																																																						
G1	G2	G3																																																																																																																						
1,32% (3/226)	0	0																																																																																																																						
	6m	12m	24m																																																																																																																					
G0	60,1% (136)	60,1% (136)	60,1% (136)																																																																																																																					
	6m	12m	24m																																																																																																																					
G1	0%	0%	6,63% (15)																																																																																																																					
G2	31,4% (71)	31,4% (71)	25,6% (58)																																																																																																																					
G3	8,4% (19)	8,4% (19)	7,5% (17)																																																																																																																					

Autor Localización	Estudio	Características pacientes	Tratamiento Dispositivo	Resultados eficacia	Seguridad	Nivel evidencia																																		
Intra (70) Italia (Milán) (2011)	<p>-OBJETIVO: Evaluar la realización de cirugía conservadora y radioterapia intraoperatoria con electrones (ELIOT) sobre pacientes previamente radiadas en el tratamiento del linfoma Hodgkin y no Hodgkin que desarrollan cáncer de mama invasivo</p> <p>-DISEÑO: Serie de casos</p> <p>-CRITERIOS INCLUSIÓN: No indica</p> <p>-CRITERIOS EXCLUSIÓN: No indica</p> <p>-PERIODO: 2000-2010</p> <p>-CONFLICTO INTERES: no</p> <p>-FINANCIACIÓN: Novartis</p>	<p>-Edad media (años) al diagnóstico del cáncer de mama: 46 (rango 33-70)</p> <p>-Tamaño medio (cm): 1,5</p> <p>-Tipo tumor:</p> <table border="1" data-bbox="662 360 842 492"> <thead> <tr> <th></th> <th>% pac (n)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>T1a</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>T1b</td> <td>33% (14)</td> </tr> <tr> <td>T1c</td> <td>55% (24)</td> </tr> <tr> <td>T2</td> <td>12% (5)</td> </tr> </tbody> </table> <p>-Histología:</p> <table border="1" data-bbox="662 536 842 643"> <thead> <tr> <th></th> <th>% pac (n)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ductal</td> <td>84% (36)</td> </tr> <tr> <td>Lobular</td> <td>2% (1)</td> </tr> <tr> <td>Otros</td> <td>14% (6)</td> </tr> </tbody> </table> <p>-Grado: (datos de 42 pac)</p> <table border="1" data-bbox="662 687 842 795"> <thead> <tr> <th></th> <th>% pac (n)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>G1</td> <td>21% (9)</td> </tr> <tr> <td>G2</td> <td>42% (18)</td> </tr> <tr> <td>G3</td> <td>35% (15)</td> </tr> </tbody> </table> <p>-Ganglios linfáticos: (datos de 41 pac)</p> <table border="1" data-bbox="662 839 842 946"> <thead> <tr> <th></th> <th>% pac (n)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N0</td> <td>70% (30)</td> </tr> <tr> <td>N1</td> <td>23% (10)</td> </tr> <tr> <td>N2</td> <td>2% (1)</td> </tr> </tbody> </table> <p>-Intervalo medio entre tratamiento para linfoma y desarrollo cáncer de mama: 20 años en el 44%, entre 10-20 años en el 35% y en los 10 primeros años el 21%</p> <p>-Seguimiento medio (meses): 52</p>		% pac (n)	T1a	0	T1b	33% (14)	T1c	55% (24)	T2	12% (5)		% pac (n)	Ductal	84% (36)	Lobular	2% (1)	Otros	14% (6)		% pac (n)	G1	21% (9)	G2	42% (18)	G3	35% (15)		% pac (n)	N0	70% (30)	N1	23% (10)	N2	2% (1)	<p>-N=43</p> <p>17Gy (1) 18Gy (3) 21Gy (39) ELIOT</p> <p>-Dispositivo, Novac7 (3-9 MeV) y Liac (4-12 MeV)</p>	<p>-RL: 9% (4) a 4,3 años -Metástasis: 7% (3) a 4,3 años -Mortalidad total: 9% (4) Mortalidad específica del cáncer de mama: 7% (3) Mortalidad por otras causas: 2,3% (1)</p>	<p>-Toxicidad escala RTOG/EORTC</p> <p>*Reacciones agudas: 0</p> <p>*Efectos locales: Hematoma agudo: 4,6%(2) Infección : 2,3%(1) Seroma:11,6% (5)</p> <p>*Efectos a largo plazo: Fibrosis grado 1: 4,6%(2) Fibrosis grado 2: 4,6% (2)</p>	<p>IV</p>
	% pac (n)																																							
T1a	0																																							
T1b	33% (14)																																							
T1c	55% (24)																																							
T2	12% (5)																																							
	% pac (n)																																							
Ductal	84% (36)																																							
Lobular	2% (1)																																							
Otros	14% (6)																																							
	% pac (n)																																							
G1	21% (9)																																							
G2	42% (18)																																							
G3	35% (15)																																							
	% pac (n)																																							
N0	70% (30)																																							
N1	23% (10)																																							
N2	2% (1)																																							

Autor Localización	Estudio	Características pacientes	Tratamiento Dispositivo	Resultados eficacia	Seguridad	Nivel evidencia																												
Veronesi (71) Italia (EIO) (2010)	<p>-OBJETIVO: Resultados del tratamiento de 1822 pacientes tratados con una única dosis de radioterapia intraoperatoria con electrones tras cirugía conservadora</p> <p>-DISEÑO: Serie de casos</p> <p>-CRITERIOS INCLUSIÓN: Carcinoma primario unicéntrico, tamaño <2,5 cm</p> <p>-CRITERIOS EXCLUSIÓN: No considerados en este estudio 651 pacientes al ser incluidos en un ensayo (ELIOT) y 319 por desarrollar un previo evento de cáncer</p> <p>-PERIODO: 2000-2008</p> <p>-CONFLICTO INTERES: posible</p> <p>-FINANCIACIÓN: American-Italian Cancer Foundation, New York, Jacqueline Seroussi Foundation, Tel Aviv</p>	<p>-Edad media (años): 58 (rango 33-83)</p> <table border="1" data-bbox="662 278 871 385"> <thead> <tr> <th></th> <th>% pac (n)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><50</td> <td>20,2% (368)</td> </tr> <tr> <td>50-59</td> <td>36,5% (665)</td> </tr> <tr> <td>60+</td> <td>43,3% (789)</td> </tr> </tbody> </table> <p>-Tamaño medio tumor (cm): 1,3</p> <table border="1" data-bbox="662 429 871 589"> <thead> <tr> <th></th> <th>% pac (n)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><0,5</td> <td>5,9% (108)</td> </tr> <tr> <td>0,5-1,0</td> <td>27,6% (503)</td> </tr> <tr> <td>1,0-2,0</td> <td>51,5% (938)</td> </tr> <tr> <td>2,0-5,0</td> <td>14,3% (261)</td> </tr> <tr> <td>>5</td> <td>0,2% (3)</td> </tr> </tbody> </table> <p>-Histología:</p> <table border="1" data-bbox="662 633 871 740"> <thead> <tr> <th></th> <th>% pac (n)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ductal</td> <td>78,3% (1426)</td> </tr> <tr> <td>Lobular</td> <td>11,1% (202)</td> </tr> <tr> <td>Otros</td> <td>10,6% (194)</td> </tr> </tbody> </table> <p>-Seguimiento (meses): 36,1 Rango: 1-122 meses</p> <p>-Pérdidas seguimiento: 4,8% (60 pac) (no especifica las causas)</p>		% pac (n)	<50	20,2% (368)	50-59	36,5% (665)	60+	43,3% (789)		% pac (n)	<0,5	5,9% (108)	0,5-1,0	27,6% (503)	1,0-2,0	51,5% (938)	2,0-5,0	14,3% (261)	>5	0,2% (3)		% pac (n)	Ductal	78,3% (1426)	Lobular	11,1% (202)	Otros	10,6% (194)	<p>-N=1822 16Gy (2); 17Gy (6); 18Gy (7); 19Gy (7) como parte de la fase inicial del estudio 21Gy (1800)</p> <p>-Dispositivo, Novac7 (3-9 MeV) y Liac (4-12 MeV)</p>	<p>-SG: 89,7% a 10 años (95% IC: 85,6-93,7) -SLE: 94,6% a 10 años (95% IC: 91,8-97,3)</p> <p>-RL: 2,3% (42) -IBRT: 1,3% (24)</p> <p>-Metástasis distante: 1,4% (26) -Metástasis regional: 1,0% (18)</p> <p>Tiempo medio aparición de las recurrencias 29,2 meses (rango 10-92,5)</p>	<p>-Calidad de vida: no indica -Resultados cosméticos: no indica -Efectos adversos: escala RTOG/EORTC *Infección postoperatoria: 1,3% (24) *Fibrosis: media 1,8% (32), severa 0,1% (2) *Hematoma: 5,5% (101) *Seroma: 13,9% (235) *Liponecrosis: 4,2% (78) *Edema: 1,3% (24)</p> <p>Ningún efecto local en el 78,7% de los pacientes (1434)</p>	IV
	% pac (n)																																	
<50	20,2% (368)																																	
50-59	36,5% (665)																																	
60+	43,3% (789)																																	
	% pac (n)																																	
<0,5	5,9% (108)																																	
0,5-1,0	27,6% (503)																																	
1,0-2,0	51,5% (938)																																	
2,0-5,0	14,3% (261)																																	
>5	0,2% (3)																																	
	% pac (n)																																	
Ductal	78,3% (1426)																																	
Lobular	11,1% (202)																																	
Otros	10,6% (194)																																	
<p>SLE: supervivencia libre de enfermedad; SG: supervivencia global; RL: recurrencia local; RD: recurrencia distante; pac: paciente; NSM: Nipple Sparing Mastectomy, mastectomía modificada del pezón, NAC: complejo areola-pezón; *Estudios relacionados con el ensayo TARGIT-A.</p>																																		

Anexo J. Artículos excluidos cáncer de mama

Cita	Motivo de exclusión
Simsek S, Gatti G, Luini A, Intra M, Lazzari R, Lazzari R, et al. Electron beam radiotherapy in breast conserving surgery, ELIOT: a randomized European Institute Oncology study. <i>Turk J Surg.</i> 2003;19(1):8-10	Idioma turco.
Orecchia R, Ciocca M, Lazzari R, Garibaldi C, Leonardi MC, Luini A, et al. Intraoperative radiation therapy with electrons (ELIOT) in early-stage breast cancer. <i>Breast.</i> 2003;12(6):483-90.	Revisión narrativa.
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. <i>British Journal of Surgery.</i> 2008;95(9):1105-10.	Utiliza braquiterapia (192 Ir).
Beal K, McCormick B, Zelefsky MJ, Borgen P, Fey J, Goldberg J, et al. Single-fraction intraoperative radiotherapy for breast cancer: early cosmetic results. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2007;69(1):19-24.	Utiliza braquiterapia (192 Ir).
Stitzenberg KB, Klauber-Demore N, Chang XS, Calvo BF, Ollila DW, Goyal LK, et al. In vivo intraoperative radiotherapy: A novel approach to radiotherapy for early stage breast cancer. <i>Annals of Surgical Oncology.</i> 2007;14(4):1515-6.	Póster de congreso.
Della Sala SW, Pellegrini M, Bernardi D, Franzoso F, Valentini M, Di Michele S, et al. Mammographic and ultrasonographic comparison between intraoperative radiotherapy (IORT) and conventional external radiotherapy (RT) in limited-stage breast cancer, conservatively treated. <i>European Journal of Radiology.</i> 2006;59(2):222-30.	Evalúa modificaciones mamográficas y ecográficas (distorsiones estructurales, edema, necrosis adiposa, calcificaciones).
Lemanski C, Azria D, Thezenas S, Gutowski M, Saint-Aubert B, Rouanet P, et al. Intraoperative radiotherapy given as a boost for early breast cancer: Long-term clinical and cosmetic results. <i>International Journal of Radiation Oncology Biology Physics.</i> 2006;64(5):1410-5.	Tratamiento de los pacientes anterior a 1995.
Reitsamer R, Peintinger F, Kopp MC, Menzel C, Kogelnik HD, Sedlmayer F. Local recurrence rates in breast cancer patients treated with intraoperative electron-boost radiotherapy versus postoperative external-beam electron-boost irradiation - A sequential intervention study. <i>Strahlentherapie und Onkologie.</i> 2004;180(1):38-44.	Serie incluida en un estudio posterior.
Reitsamer R, Peintinger F, Sedlmayer F, Kopp M, Menzel C, Cimpoa W, et al. Intraoperative radiotherapy given as a boost after breast-conserving surgery in breast cancer patients. <i>Eur J Cancer.</i> 2002;38(12):1607-10.	Serie incluida en un estudio posterior.
Reitsamer R, Sedlmayer F, Kopp M, Kametrise G, Menzel C, Deutschmann H, et al. The Salzburg concept of intraoperative radiotherapy for breast cancer: Results and considerations. <i>International Journal of Cancer.</i> 2006;118(11):2882-7.	Tratamiento de la mayoría de pacientes anterior al año 2000
Tobias JS, Vaidya JS, Keshtgar M, D'Souza DP, Baum M. Reducing radiotherapy dose in early breast cancer: the concept of conformal intraoperative brachytherapy. <i>Br J Radiol.</i> 2004;77(916):279-84.	Revisión narrativa.
Holmes DR, Baum M, Joseph D. The TARGIT trial: targeted intraoperative radiation therapy versus conventional postoperative whole-breast radiotherapy after breast-conserving surgery for the management of early-stage invasive breast cancer (a trial update). <i>American Journal of Surgery.</i> 2007;194(4):507-10.	Revisión narrativa, no aporta resultados de interés.

Cita	Motivo de exclusión
Kraus-Tiefenbacher U, Bauer L, Scheda A, Schoeber C, Schaefer J, Steil V, et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) is an option for patients with localized breast recurrences after previous external-beam radiotherapy. <i>BMC Cancer</i> . 2007;7:178.	Tamaño muestral <30 pacientes.
Sedlmayer F, Fastner G, 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: results of an ISIOR pooled analysis. <i>Strahlenther Onkol</i> . 2007;183 Spec No 2:32-4.	Serie incluida en otra más reciente
Luini A, Orecchia R, Gatti G, Intra M, Ciocca M, Galimberti V, et al. The pilot trial on intraoperative radiotherapy with electrons (ELIOT): update on the results. <i>Breast Cancer Res Treat</i> . 2005;93(1):55-9.	Evalúa dosis tolerable efectiva.
Petit JY, Veronesi U, Orecchia R, Luini A, Rey P, Intra M, et al. Nipple-sparing mastectomy in association with intra operative radiotherapy (ELIOT): a new type of mastectomy for breast cancer treatment. <i>Breast Cancer Research and Treatment</i> . 2006;96(1):47-51.	Serie incluida en otra más reciente
Orecchia R, Ivaldi GB, Leonardi MC. Integrated breast conservation and intraoperative radiation therapy. <i>Breast</i> . 2009;18 Suppl 3:S98-102	Narrativa
Lee LJ, Harris JR. Innovations in radiation therapy (RT) for breast cancer. <i>Breast</i> . 2009;18 Suppl 3:S103-11.	Narrativa
Murphy C, Anderson PR, Li T, Bleicher RJ, Sigurdson ER, Goldstein LJ, et al. Impact of the radiation boost on outcomes after breast-conserving surgery and radiation. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> . 2011;81(1):69-76	Tratamiento WBRT o IMRT
But-Hadzic J, Bilban-Jakopin C, Hadzic V. The role of radiation therapy in locally advanced breast cancer. <i>Breast J</i> . 2010 Mar-Apr;16(2):183-8	Tratamiento WBRT
Mouw KW, Harris JR. Irradiation in early-stage breast cancer: conventional whole-breast, accelerated partial-breast, and accelerated whole-breast strategies compared. <i>Oncology (Williston Park)</i> . 2012 Sep;26(9):820-30.	Narrativa
Khan AJ, Dale RG, Arthur DW, Haffty BG, Todor DA, Vicini FA. Ultrashort courses of adjuvant breast radiotherapy: Wave of the future or a fool's errand? <i>Cancer</i> . [Review]. 2012 15 Apr;118(8):1962-70	Narrativa
Sautter-Bühl ML, Sedlmayer F, Budach W, Dunst J, Engenhart-Cabillic R, Fietkau R, et al. Intraoperative radiotherapy as accelerated partial breast irradiation for early breast cancer: Beware of one-stop shops? <i>Strahlentherapie und Onkologie</i> . 2010;186(12):651-7.	Narrativa
Stewart AJ, Khan AJ, Devlin PM. Partial breast irradiation: A review of techniques and indications. <i>British Journal of Radiology</i> . 2010;83(989):369-78.	Narrativa
Njeh CF, Saunders MW, Langton CM. Accelerated Partial Breast Irradiation (APBI): A review of available techniques. <i>Radiat Oncol</i> . 2010;5:90.	Narrativa
Bahadur YA, Constantinescu CT. Tumor bed boost radiotherapy in breast cancer. A review of current techniques. <i>Saudi Med J</i> . 2012;33(4):353-66.	Revisión narrativa, No aporta resultados de interés

Cita	Motivo de exclusión
Cuncins-Hearn A, Saunders C, Walsh D, Borg M, Buckingham J, Frizelle F, et al. A systematic review of intraoperative radiotherapy in early breast cancer. <i>Breast Cancer Research and Treatment</i> . 2004;85(3):271-80.	Revisión incluida en otra más reciente
Sauer G, Strnad V, Kurzeder C, Kreienberg R, Sauer R. Partial breast irradiation after breast-conserving surgery. <i>Strahlenther Onkol</i> . 2005;181(1):1-8.	Revisión narrativa, no aporta resultados de interés
Valachis A, Mauri D, Polyzos NP, Mavroudis D, Georgoulas V, Casazza G. Partial breast irradiation or whole breast radiotherapy for early breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Breast J</i> . 2010;16(3):245-51.	Importantes limitaciones
Skandarajah AR, Lynch AC, Mackay JR, Ngan S, Heriot AG. The role of intraoperative radiotherapy in solid tumors. <i>Ann Surg Oncol</i> . 2009;16(3):735-44.	Revisión narrativa, no aporta resultados de interés.
Ruch M, Brade J, Schoeber C, Kraus-Tiefenbacher U, Schnitzer A, Engel D, et al. Long-term follow-up-findings in mammography and ultrasound after intraoperative radiotherapy (IORT) for breast cancer. <i>Breast</i> . 2009;18(5):327-34.	Pacientes incluidos estudios anteriores
Horst KC, Ikeda DM, Fero KE, Daniel BL, Goffinet DR, Dirbas FM. Breast Magnetic Resonance Imaging Alters Patient Selection for Accelerated Partial Breast Irradiation. <i>Am J Clin Oncol</i> . 2012.	De un total de 51 pacientes tratados entre 2002-2005 solo 22 recibieron RIO, el resto 3D-CRT o EBRT
Veronesi U, Orecchia R, Luini A, Galimberti V, Gatti G, Intra M, et al. Full-dose intra-operative radiotherapy with electrons (ELIOT) during breast-conserving surgery: experience with 1246 cases. <i>ecancermedicalsecience</i> . 2008;2:65.	Serie de pacientes incluida en un estudio posterior
Welzel G, Hofmann F, Blank E, Kraus-Tiefenbacher U, Hermann B, Sutterlin M, et al. Health-related quality of life after breast-conserving surgery and intraoperative radiotherapy for breast cancer using low-kilovoltage X-rays. <i>Ann Surg Oncol</i> . 2010;17 Suppl 3:359-67.	Pacientes incluidos en un estudio posterior
Leonardi MC, Ivaldi GB, Santoro L, Lazzari R, Ferrari A, Morra A, et al. Long-term side effects and cosmetic outcome in a pool of breast cancer patients treated with intraoperative radiotherapy with electrons as sole treatment. <i>Tumori</i> . 2012;98(3):324-30.	Pacientes incluidos en un estudio anterior

Anexo K. Criterios de toxicidad RTOG/ EORTC (Radiation Therapy Oncology Group / European Organization for Research and Treatment of Cancer)

TOXICIDAD AGUDA (hasta 6 meses de la finalización de la radioterapia)				
Dermatitis aguda				
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. Available at: http://www.rtog.org				

Anexo L. 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
Subjetivo	Dolor	Ocasional y mínimo, hipersensación y prurito	Intermitente y soportable	Persistente e intenso	Refractario y muy doloroso
	Edema	Asintomático	Sintomático	Disfunción secundaria	
Objetivo	Fibrosis Necrosis grasa	Incremento de la densidad poco palpable	Incremento densidad sólido y definido	Densidad muy marcada, retracción y firmeza	
	Telangiectasia	<1/cm2	-1-4/cm2	>4/cm2	
	Linfoedema brazo (circunferencia)	Incremento 2-4 cm	Incremento >4-6 cm	Incremento >6 cm	Inutilidad del brazo, angiosarcoma
	Retracción Atrofia	10-25%	>25-40%	>40-75%	Toda la mama
	Úlcera	Epidermal, ≤1cm2	Dermal >1 cm2	Subcutánea	Exposición del hueso, necrosis
Cuidados	Dolor	Ocasional, sin narcóticos	Regular, sin narcóticos	Regular, con narcóticos	Intervención quirúrgica
	Edema			Intervención médica	Intervención quirúrgica/ Mastectomía
	Linfedema brazo		Elevación del brazo, medias elásticas	Compresión envolvente, fisioterapia intensa	Intervención quirúrgica/ Amputación
	Atrofia				Intervención quirúrgica/ Mastectomía
	Úlcera		Intervención médica	Intervención quirúrgica, desbridamiento	Intervención quirúrgica/ Mastectomía
Analítica	Fotografía	Evaluación fotográfica de los cambios de la piel			Sí/No, fecha
	Medida	Evaluación del tamaño de la mama y diámetro del brazo			
	Mamografía	Evaluación del espesor y densidad de la piel			
	TC/ RNM	Evaluación del tamaño, atrofia grasa y fibrosis			

TC: tomografía computarizada; RNM: resonancia magnética

Fuente: NHS Foundation. At the forefront of cancer care, research and education (revisado febrero 2013).

Available at: http://www.christie.nhs.uk/pro/depts/clinonc/lent_soma/questionnaires.aspx

