



“Resultados preliminares del estudio piloto de Radioterapia Intraoperatoria para el cáncer de mama con fotones de 70KeV”

Departamento de medicina física y farmacología Universidad de la Laguna

Servicio de Oncología Radioterápica

Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (CHUC)

Tutores:

Dr. Luis Fernando Otón Sánchez

Dr. José L. Pérez Aguilar

Dra. Laura Blanco Sánchez

Alumnos:

Saskia Vigni

Gara Montserrat García Marí

Resumen.

Introducción: La radioterapia intraoperatoria (RIO) es una nueva modalidad que permite la administración de una única dosis de radiación ionizante sobre el lecho tumoral durante la intervención quirúrgica. En el tratamiento adyuvante del cáncer de mama puede aplicarse como monoterapia o como refuerzo de la radioterapia externa. Diversos estudios han evaluado si la RIO con 50KeV es una técnica factible como monoterapia adyuvante en pacientes con estadios precoces de cáncer de mama. Por lo pronto se ha demostrado la seguridad de la técnica y se ha demostrado su no inferioridad respecto a otras.

Objetivo: El principal objetivo del estudio es describir y evaluar un protocolo para la aplicación segura de RIO a 70 KeV como monoterapia adyuvante. También se describirán los efectos agudos y subagudos.

Diseño del estudio: Consiste en un estudio observacional retrospectivo unicéntrico. Los criterios de inclusión han sido extraídos del protocolo establecido de radioterapia intraoperatoria en el cáncer de mama: mujeres de >60 años con cáncer de mama en estadio precoz y sin factores pronósticos desfavorables. Los datos obtenidos durante el seguimiento de las pacientes han sido recogidos en el SAP.

Material y métodos: La unidad del tratamiento consiste en un acelerador miniaturizado de electrones con una tensión máxima de 70kV. Cuenta con cinco aplicadores de diferente tamaño (3'5-5'5 cm) que se eligen en función del tamaño de la cavidad tras la tumorectomía. Para establecer la dosimetría se realizaron diversas simulaciones en medio acuoso. En el seguimiento de las pacientes se ha valorado la presencia de dermatitis en las revisiones rutinarias, se ha realizado un TAC de tórax a las 7 semanas y una mamografía de control a las 13 semanas de la intervención.

Resultados: La media de seguimiento fueron 9.6 meses. De las 17 pacientes que fueron incluidas, cuatro presentaron ganglios positivos, por lo que requirieron radioterapia externa posterior. En otras cuatro pacientes no se pudo aplicar RIO tras la intervención por no terminar de cumplir los criterios necesarios. Ninguna ha presentado recurrencia ni neumonitis durante el seguimiento. Cinco han presentado eritema leve grado 1 y una grado 2.

Discusión: No se han observado incidencias operativas. El número de pacientes que han necesitado radioterapia posterior ha sido esperable y además asumible. Por cuestiones anatómicas, cuatro pacientes no fueron subsidiarias de RIO. Se ha establecido que la dosis de 12'5 Gy a 0'5 cm es segura.

Conclusiones: El protocolo descrito es capaz de administrar RIO para cáncer de mama de manera reproducible, segura y relativamente sencilla. Los únicos efectos secundarios agudos observados han sido dermatitis leves, sin transcendencia en el *performance status* de las pacientes. No se han observado recidivas a corto plazo. Es necesario un periodo de tiempo más prolongado para valorar la efectividad de la técnica.

Palabras clave: Radioterapia intraoperatoria (RIO), 70KeV, cáncer mama.

Abstract.

Introduction: Intraoperative Radiation Therapy (IORT) is the latest technique on the treatment of breast cancer, that consists in emitting a high dose of radiation in the tumour bed at the same time of the intervention. It is useful to treat breast cancer as monotherapy or as boost before external radiotherapy. This technique, using 50KeV, has already been evaluated in other studies and its conclusion is that it is effective and safe in the management of early stages of breast cancer.

Background: The main objective is to describe and evaluate a protocol to set up a safe dose of IORT 70 KeV as adjuvant monotherapy. It is also important to recognize and describe its acute and subacute effects.

Study design: It is a single-center descriptive retrospective observational study. The inclusion criteria are: women aged 60 with early stages of breast cancer and with good prognosis. The information was obtained in the data base of the CHUC known as SAP.

Methods: The treatment consists of a miniature linear particle accelerator that emits an average energy of electron at 70 KeV. It has five applicators that are chosen according to the size of the remaining cavity after the surgery. Simulations were done in aqueous medium to determinate the doses. During follow-up we evaluated the skin in order to find radiodermatitis. A scanner and a mammography were also done the seventh and thirteenth week after surgery, respectively.

Results: The median time of follow-up was 9.6 months. 17 patients were included in the study. Four of them had a positive sentinel node and required external radiotherapy. Four patients did not meet the inclusion criteria for IORT after the surgery. None of them developed local recurrence or pneumonitis. According to RTOG Scoring Criteria, five had erythema stage 1 and only one had stage 2.

Discussion: No incidents related to the technique were observed. The quantity of patients that required external radiotherapy was expected and manageable. Four patients could not receive IORT because the remaining cavity after the surgery did not meet the inclusion criteria of the study. Dosis of 12'5 Gy at 0'5 cm has been established as safe.

Conclusions: The protocol described to administrate IORT is safe, simple and can easily be replicated. The only acute effects that were observed were mild dermatitis without changes in the performance status of the patients. There was not local recurrence. Longer follow-up studies are needed to stablish the effectiveness of the technique.

Keywords: Intraoperative Radiation Therapy IORT, 70 KeV, breast cancer.

Índice

<i>Resumen</i>	1
<i>Abstract</i>	2
<i>Introducción</i>	5
1. Epidemiología cáncer de mama	5
2. Clasificación cáncer de mama	5
3. Tratamiento locorregional del cáncer de mama	6
3.1. Tratamiento quirúrgico	6
3.2. Pautas de radioterapia estándar en el cáncer de mama	7
4. Radioterapia Intraoperatoria en el cáncer de mama	13
4.1. Fundamentos	13
4.2. Técnicas	15
4.3. Estudios Previos	17
<i>Hipótesis</i>	19
<i>Objetivos</i>	19
<i>Material y Métodos</i>	19
1. Diseño del aparato	19
1.1. Aplicadores	19
1.2. Dosimetría	20
2. Procedimiento	22
2.1. Inclusión de las pacientes	22
2.2. Protocolo Intervención	22
3. Seguimiento	24
4. Estrategia de búsqueda	25
5. Criterios de inclusión y exclusión	25
6. Diseño del estudio	26
7. Análisis de datos	26
7.1. Extracción de datos	27
<i>Resultados</i>	27
1. Datos demográficos	27
2. Datos oncológicos	27
3. Datos de Anatomía Patológica	28
4. Hallazgos de la técnica en la intervención	29
5. Hallazgos de la técnica en diferido	30
6. Hallazgos de seguimiento	30
<i>Discusión</i>	31
<i>Conclusiones</i>	33
<i>¿Qué hemos aprendido durante este TFG?</i>	33
<i>Bibliografía</i>	34
1. Imágenes	36
2. Tablas	36

Introducción:

1. Epidemiología cáncer de mama.

El cáncer de mama es el cáncer más común entre las mujeres a nivel mundial, representando el 16% de todas las neoplasias. Su incidencia ha ido en aumento debido a la mayor esperanza de vida, el aumento de la urbanización y la adopción de modos de vida occidentales⁽¹⁾; calculándose que 1 de cada 8 mujeres españolas lo padecerá.

A pesar de que su mortalidad ha descendido en los últimos años gracias a los programas de cribado y a la mejora de los tratamientos, sigue siendo la primera causa de muerte por cáncer en las mujeres españolas, y es por ello por lo que sigue siendo un campo de estudio muy importante⁽²⁾.

2. Clasificación cáncer de mama.

El cáncer de mama se puede clasificar en función de su histología:

a) Carcinomas no invasivos.

- Carcinoma ductal in situ (CDIS).
- Enfermedad de Paget.

b) Carcinomas invasivos.

- Carcinoma ductal sin otra especificación.
- Carcinoma ductal infiltrante o invasivo con enfermedad de Paget (CDI).
- Carcinoma lobulillar invasivo (CLI).
- Carcinoma medular.
- Carcinoma coloide.
- Carcinoma tubular.
- Carcinoma adenoide quístico.
- Carcinoma apocrino.
- Carcinoma papilar infiltrante.

Los carcinomas no invasivos tienden a evolucionar hacia carcinoma ductal invasivo (CDI), siendo esta la variante histológica más frecuente y que representa el 75% de los casos de cáncer de mama. La segunda variante más frecuente es el carcinoma lobulillar invasivo (CLI) correspondiendo con un 15%⁽³⁾.

A su vez, se puede dividir en subtipos en función del perfil génico que presente: receptores de estrógenos (RE), receptores de progesterona (RP) y HER2. Esto es importante ya que cada uno presenta un pronóstico y tratamiento diferente⁽⁴⁾. En el caso de que el tumor no presente ninguno de los receptores descritos, recibe el nombre de

“Triple negativo”⁽³⁾. Por otro lado, el Ki67 nos permite evaluar la proliferación celular, donde valores altos son indicativos de proliferación y por tanto de mal pronóstico⁽⁵⁾.

Tabla 1. Clasificación molecular del cáncer de mama.

Subtipos	ER	PR	HER2	KI-67
Luminal A	+	+/-	-	<14%
Luminal B	+	+/-	+/-	≥ 14%
Her2+	-	-	+	≥ 14%
TNBC	-	-	-	≥ 14%

Otro dato para tener en cuenta es, que las mujeres que presenten mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA 2 presentan un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama en edades más tempranas⁽⁴⁾.

3. Tratamiento locorregional del cáncer de mama.

El objetivo principal del tratamiento del cáncer no metastásico es la erradicación del tumor tanto a nivel local como regional, además de prevenir el desarrollo de futuras metástasis. Dentro del manejo local, los pilares fundamentales son la cirugía y la radioterapia.

3.1. Tratamiento quirúrgico.

Dentro de las cirugías, se puede realizar la mastectomía tipo Pattey, en la que se extirpa el pectoral menor o tipo Madden, y en la que se respetan los pectorales. Este tipo de cirugías se reservan para las mujeres que cumplen los siguientes criterios: previamente irradiadas, volumen tumoral muy grande en relación con el volumen mamario y en tumores con muchas calcificaciones y multicéntricos. No obstante, la tendencia actual es la de realizar cada vez más tumorectomías, cirugías más conservadoras y que se limitan a extirpar el tumor con márgenes libres de 2 mm de tejido sano. Incluso aunque la resección sea menor de 2 mm, no se considera criterio de reintervención.

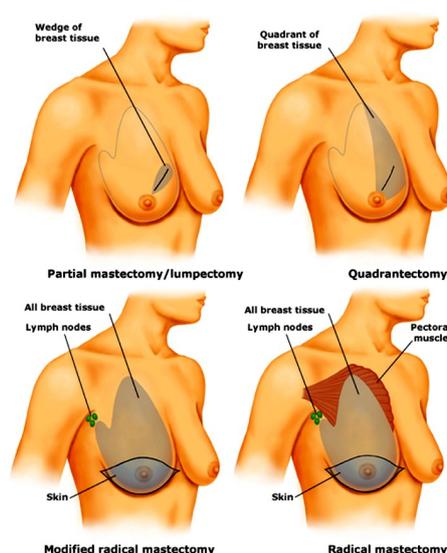


Ilustración 1. Tipos de cirugía en el cáncer de mama. Fuente: <http://old.vvog.be/docs/2012/12/11022503.pdf>

La biopsia del ganglio centinela evita la realización de linfadenectomías innecesarias y, por consiguiente, sus complicaciones, entre las que se encuentra el linfedema⁽⁶⁾.

3.2. Pautas de radioterapia estándar en el cáncer de mama.

Suele aplicarse tras la cirugía y forma parte indisoluble del tratamiento conservador independientemente del tipo histológico que presente.

En uno de los últimos estudios publicado en diciembre 2020, con un seguimiento de hasta 20 años y una mediana de seguimiento de 6 años, concluyó que la radioterapia es un factor pronóstico independiente que mejora la supervivencia global ($p=0'001$), la supervivencia libre de enfermedad ($p=0'009$) y disminuye la recurrencia local ($p<0'001$)⁽⁷⁾. Esto explica su uso extendido en el manejo del cáncer de mama y los avances tecnológicos que han ido surgiendo en las últimas décadas⁽⁸⁾.

3.2.1. Indicación.

La cirugía conservadora normalmente se acompaña de radioterapia externa postoperatoria, sin embargo, en las mastectomías solo se recomienda para los casos de alto riesgo de recidiva local.

A) Tratamiento conservador.

Múltiples estudios randomizados, han demostrado que la mastectomía con linfadenectomía axilar es equivalente a tumorectomía con linfadenectomía axilar y radioterapia posterior en la mayoría de las pacientes diagnosticadas de carcinoma invasivo de mama en estadios I y II. Es el tratamiento que prefieren la mayoría de las pacientes con cáncer de mama debido a que este les permite conservar la mama con resultado estético satisfactorio⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾.

Los volúmenes que se irradian tras la cirugía son:

- La mama en todos los casos.
- Sobre las cadenas ganglionares (axila y fosa supraclavicular) cuando:
 - No se realiza vaciamiento axilar o es incompleto (<10 ganglios) sin biopsia del ganglio centinela (BSGC).
 - BSGC (+).
 - ≥ 4 ganglios (+).
 - Invasión capsular o de la grasa axilar.

- 1-3 ganglios: esta fuertemente recomendado. La paciente siempre debe ser valorada por el servicio de oncología.
- Mamaria interna en caso de afectación.
- Radioterapia adicional del lecho tumoral (*Boost*) si hay factores de riesgo.
- Si quimioterapia neoadyuvante debemos basarnos en la estadificación previa.

B) Tratamiento adyuvante.⁽¹¹⁾

Se indica en casos de alto riesgo de recidiva local con:

- ≥ 4 ganglios (+).
- Tumores primarios grandes (T3, T4).
- Márgenes de resección $< 5\text{mm}$ o afectados (R1).

3.2.2. Fraccionamiento.

La radioterapia adyuvante se administra seis semanas después de la cirugía, excepto si la paciente recibe quimioterapia adyuvante en cuyo caso se puede modificar.

A) Fraccionamiento estándar.

Tradicionalmente la radioterapia se ha administrado utilizando esquemas de fraccionamiento convencional, empleando fracciones diarias de 1'8 a 2 Gy/día 5 días a la semana hasta alcanzar una dosis de 45-50G, junto con una dosis adicional al lecho del tumor primario (*boost*) de 10-14 Gy.

Sin embargo, se ha demostrado que diferentes dosis y fraccionamientos tienen al menos la misma eficacia, llegando a ser incluso más cómodo para las pacientes⁽¹²⁾.

B) Hipofraccionamiento.

Varios ensayos clínicos como el Whelan, START A y START B han demostrado la eficacia de la radioterapia hipofraccionada, teniendo estos resultados similares a la convencional. Además, se realizó un ajuste de la dosis total para lograr un equivalente biológico a la dosis estándar.

Se pueden seguir tres esquemas:

- Fracciones de 2'66 Gy hasta llegar a los 42'56 Gy (Whelan)⁽¹³⁾.
- Fracciones de 3 Gy hasta llegar a los 39Gy (START A)⁽¹⁴⁾.
- Fracciones de 2'667 Gy hasta llegar a los 40Gy (START B)⁽¹⁵⁾.

Estos ensayos concluyen que no se han demostrado diferencias en las tasas de supervivencia, recurrencia y efectos secundarios a corto y largo plazo (se realizó

seguimiento durante 10 años). Asimismo, estas técnicas presentan el beneficio de tener mayor comodidad para la paciente, menor toxicidad cutánea y menor coste de atención sanitaria⁽¹²⁾.

C) Irradiación parcial.

Esta técnica se basa en aplicar dos fracciones diarias de 3'4-3'85 durante 5 días consecutivos. Al compararlo con el tratamiento tradicional, se obtuvo que la irradiación parcial presenta significativamente una menor toxicidad y efectos adversos cutáneos, sin diferencias en la eficacia de ambos tratamientos⁽¹⁶⁾. Esta técnica se puede aplicar solo en tumores de mama en estadios precoces T1-2N0M0, y siempre y cuando midan < 3 cm. Otros requisitos son: edad \geq 50 años, ausencia de BRCA 1 y 2, márgenes libres \geq 2mm y sin angioinvasión. Se descartan los tumores multicéntricos y los que requieran neoadyuvancia.

D) Radioterapia hipofraccionada extrema.

Consiste en dar 26Gy en 5 fracciones en una semana. Se ha demostrado la no inferioridad de esta técnica, que es tan segura y efectiva como la radioterapia convencional. Supone un beneficio para las pacientes con bajo riesgo de recaída, las cuales no pueden tolerar radiación diaria durante largos periodos de tiempo debido a su fragilidad u otras condiciones crónicas⁽¹⁷⁾.

E) Radioterapia Intraoperatoria (RIO).

La RIO es la máxima expresión de hipofraccionamiento, consistiendo en una única dosis de radiación en el mismo lecho tumoral tras la tumorectomía. Los estudios TARGIT A y ELIOT compararon esta técnica con la radioterapia convencional, utilizando rayos X 50 KeV y electrones a 6-9 MeV respectivamente. No hubo diferencias significativas a nivel de la supervivencia general, pero si se observó una menor tasa de efectos secundarios. Teniendo en cuenta que la tendencia actual es llevar a cabo hipofraccionamientos mayores, es importante seguir investigando sobre estas nuevas modalidades.

3.2.3. Volúmenes.

En primer lugar, se planifica el volumen y las dosis necesarias apoyándonos en técnicas de imagen (TAC, RMN o PET-TAC).

A) Mama.

Independientemente de la cirugía que se realice, se va a irradiar siempre la mama completa, la cicatriz tras la cirugía y la herida de los drenajes.

En aquellos casos en los que la mujer se haya sometido a mastectomía, y a pesar de que no haya ningún ganglio afecto, se administra radioterapia a la pared torácica.

B) Regiones ganglionares.

- Región axilar: se irradia en pacientes en las que no se ha realizado linfadenectomía, cuando ésta no es suficiente o cuando no se realiza BGC. También en los casos de enfermedad voluminosa con >75% de los ganglios afectados o con ganglio >1'5cm.
- Región mamaria interna (IM).
- Región supraclavicular (MS).

Un estudio, que se realizó con 4004 mujeres, concluyó que la irradiación de IM-MS en los estadios I-III (incluyen N1-N3) tiene un efecto beneficioso controlando la enfermedad y mejorando la supervivencia. Con esto se consigue erradicar las células tumorales residuales de la pared mamaria y torácica, reduciendo la mortalidad relacionada con el cáncer de mama (16% vs 19'8%) y la recidiva (24'5% vs 27'5%)⁽¹⁸⁾.

C) Lecho tumoral.

La radiación mamaria parcial puede ser una opción para estadios precoces. Se dirige al lecho tumoral, que es la región con mayor riesgo de contener las células cancerosas restantes. Se puede administrar de forma interna con braquiterapia o de forma externa con rayos X (fotones) o protones.

3.2.4. Técnicas.

A) Radioterapia estándar de mama completa.

En la actualidad, es la técnica estándar y la recomendada por ASTRO (American Society for Radiation Oncology). Está conformada por IMRT de multiláminas estático con planificación *forward*, que consiste en un acelerador lineal de rayos X controlado por un procesador. Un abordaje tridimensional del tumor y un control de la intensidad de cada uno de los haces emitidos nos aporta precisión, nos permite enfocar dosis más altas en el tumor y minimizar la exposición a la radiación en las estructuras circundantes⁽¹⁹⁾.

En la técnica estándar se usa la planificación directa, donde primero se realizan los cálculos de las dosis y después se valora si ese resultado se adapta con mayor o menor fidelidad a los objetivos. En el caso de no ser así, se modifican las condiciones de los haces y se vuelve a calcular.

B) Irradiación parcial acelerada (APBI).

En mujeres seleccionadas, esta técnica se usa para dar dosis más elevadas durante un tiempo más corto. Esto permite reducir la dosis de radiación que llega al resto de la mama, corazón y pulmón en comparación con las técnicas de radiación externa convencionales (12).

Tabla 2. Criterios de selección para APBI.

Adecuado	<ul style="list-style-type: none">• Pacientes de ≥ 50 años.• Márgenes negativos ≥ 2mm.• TIS o T1 (≤ 2cm) y CDIS que cumplan todos los criterios (detectado en imagen, grado nuclear bajo-intermedio, $2'5$cm y márgenes negativos ≥ 3mm).
Precaución	<ul style="list-style-type: none">• Pacientes 40-49 años que cumplen los criterios del grupo anterior y en pacientes ≥ 50 años con alguno de los siguientes criterios:<ul style="list-style-type: none">- $2'1-3$cm.- T2.- Márgenes < 2mm.- Invasión limitada o focal del espacio linfovascular.- RE –.- Clínicamente unifocal con tamaño total de $2'1-3$cm.- Histología lobulillar invasiva, CDIS puro ≤ 3cm y componente intraductal de ≤ 2cm.
Inadecuado	<ul style="list-style-type: none">• Pacientes ≥ 40 años, 40-49 años con criterios de precaución.• Márgenes positivos.• CDIS > 3cm.

Dentro de la APBI, tenemos la Radioterapia de intensidad modulada (IMRT), la braquiterapia y la Radioterapia conformada en 3 dimensiones (3DCRT).

B.1) *IMRT.*

Esta técnica se realiza solo en casos especiales en los que se debe ser muy precisos, siendo ésta con planificación inversa. Esta consiste en definir unos objetivos y, posteriormente, el programa de cálculo dosimétrico investiga cuál es la óptima modulación del haz para conseguirlo (20).

B.2) *Braquiterapia.*

Aunque la APBI se puede administrar mediante radioterapia de haz externo, la braquiterapia brinda el beneficio de emitir dosis de irradiación más localizada. Esto se

debe a que la radiación emana desde dentro o adyacente al objetivo, en lugar de atravesar primero el tejido normal. Se realiza habitualmente mediante la implantación de un catéter intersticial o aplicadores intracavitarios, cada uno con sus propias ventajas e inconvenientes ⁽²¹⁾.

- La braquiterapia intracavitaria es la más utilizada. Mediante un pequeño catéter, se coloca un dispositivo que se expande en la cavidad residual tras la cirugía conservadora de mama y se deja allí hasta que se complete el tratamiento. En cada sesión, se colocan una o más fuentes de radiación (semillas o perdigones) a través del catéter por breve tiempo y luego se retiran. Por lo general, las sesiones se administran de forma ambulatoria dos veces al día durante 5 días. Después de la última sesión, el dispositivo se desinfla y se retira.

Actualmente se está estudiando un nuevo aplicador de balón de braquiterapia HDR basado en el concepto “Dosis en braquiterapia de dirección modulada” (DMBT). Al ser móviles permiten una mayor capacidad de modulación de la dosis, lo que se traduce en menor dosis en los tumores cuya cavidad, tras la tumorectomía, está muy cercana a la piel y las costillas, pudiendo mantener una cobertura clínica aceptable para el *Planning Target Volume* (PTV) ⁽²¹⁾.

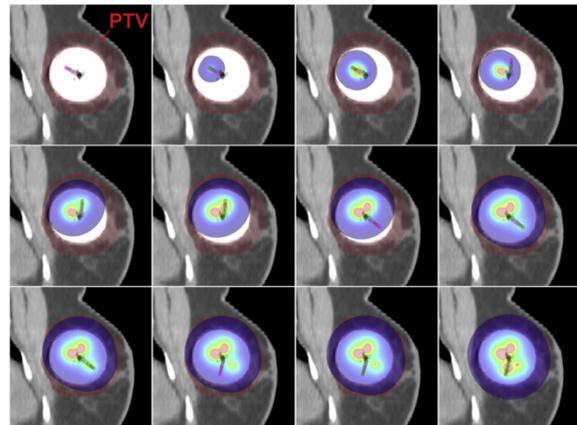


Ilustración 2. Dynamic Modulated Brachytherapy (DMBT) Balloon Applicator for Accelerated Partial Breast Irradiation. Fuente: International journal of radiation oncology, biology, physics.

- En la braquiterapia intersticial se emplean varios catéteres los cuales se insertan en la mama, alrededor del área donde se extrajo el tumor, y se dejan en ese lugar varios días. Cada día se insertan fuentes radiactivas en los catéteres por un corto periodo de tiempo y luego se retiran. Este método de braquiterapia es más antiguo y aunque existe más evidencia para apoyarlo, no se usa tanto.

B.3) Técnica Radioterapia intraoperatoria (RIO).

4. Radioterapia Intraoperatoria en el cáncer de mama.

4.1. Fundamentos.

Actualmente la mayor parte de la RT que se usa es externa o mediante braquiterapia, pero ¿cómo podemos reducir la irradiación en otros órganos y las complicaciones asociadas? Así es como nace la idea de la RIO, que es uno de los últimos avances en el ámbito de la radioterapia.

Esta técnica permite la administración, durante la intervención quirúrgica, de una única dosis de radiación ionizante directamente sobre el lecho tumoral, con el objetivo de mejorar el control local de la enfermedad y disminuir la toxicidad con menor irradiación de tejidos sanos. 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 monoterapia en estadios precoces.

Durante los últimos 30 años se ha utilizado en Asia, Europa y América como terapia complementaria al tratamiento del cáncer, obteniendo resultados prometedores⁽²²⁾. En la década de los 60 es cuando 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: Francia (1983), España y Austria (1984), Italia (1985), Alemania (1986), Bélgica (1987), Holanda (1988), Noruega y Suiza (1990) entre otras⁽²³⁾. Desde entonces, la RIO en el lecho tumoral se ha convertido en un campo de interés para la irradiación parcial de la mama.

Hasta la fecha, todas las publicaciones sobre el impulso de la RIO informan sobre tasas de recurrencia local extraordinariamente bajas y sin demostrar inferioridad en comparación con la RT externa en casi todos los entornos de riesgo, con la evidencia más madura para los tratamientos basados en electrones. Se plantea la hipótesis de que es superior en lo siguientes puntos:

A) Radioterápicos.

Se puede delimitar visualmente el *Clinical Target Volume* (CTV), lo que permite ser más precisos. Esto implica una menor irradiación del tejido sano, suponiendo una reducción de la toxicidad de otros órganos como mama, pulmón y corazón⁽²⁴⁾.

Al permitir pequeños volúmenes de tratamiento y una completa conservación de la piel, presenta una menor toxicidad cutánea y un menor impacto en la estética.

Debido a la mejor tolerancia del tejido mamario en estas técnicas, se puede realizar un segundo ciclo completo de radioterapia sobre toda la mama tras una segunda cirugía en caso de ser necesario en el futuro.

B) Radiobiológicos.

Durante la intervención quirúrgica el lecho tumoral se encuentra más oxigenado, lo que favorece la respuesta a la RIO. Además, se evita la repoblación de células tumorales residuales entre la cirugía y la radioterapia adyuvante ⁽²⁵⁾. Cabe destacar que el 90% de la densidad de células tumorales restantes tras la cirugía se localizan en los 4cm más próximos del borde macroscópico del tumor, lo cual explica que sea la región con mayor tendencia a generar recidiva y en la que una dosis de RT directa puede reducir significativamente las mismas ⁽²⁶⁾.

Asimismo, la irradiación inmediata tras la cirugía tiene implicaciones en el microambiente tumoral, consiguiendo anular la cascada proliferativa inducida por la cicatrización de heridas quirúrgicas ⁽²⁶⁾.

Se ha demostrado que el cáncer de mama responde mejor a dosis elevadas por fracción, pues presenta una ratio alpha/beta de 4. En el modelo cuadrático lineal, utilizando un valor alfa / beta de 4, una dosis de RIO de 10 Gy equivale a una dosis biológica efectiva de 35 ⁽²⁶⁾. 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.

C) Sociosanitarios.

En términos de comodidad para el paciente la RIO acorta drásticamente, o en casos seleccionados incluso reemplaza, la radioterapia postoperatoria ⁽²⁶⁾. Esto puede influir en la decisión de someterse a una terapia de conservación de la mama en lugar de una mastectomía. ⁽¹²⁾ Al no tener que acudir a las sesiones diarias de RT externa, los pacientes tienen una menor percepción de la enfermedad y menos repercusiones psicológicas. Además, es más costo-efectivo para el sistema sanitario, reduciendo los tiempos de espera e interfiriendo menos con otros tratamientos como la hormonoterapia y quimioterapia sin necesidad de atrasarlos ⁽²⁷⁾.

Dentro de los pocos inconvenientes que presenta:

- Su uso se limita a ciertos cánceres de mama sin factores de riesgo asociados ⁽²⁸⁾.

- Cuando presenta histopatología de riesgo, hasta en un 20% de las pacientes se puede requerir sesiones de radioterapia externa posteriores para complementar el tratamiento ⁽²⁸⁾.
- No es aplicable en tumores muy grandes o irregulares que no permitan tener un lecho que se adapte al aplicador.
- Incapacidad de acceso de los aplicadores en tumores situados cerca del plexo braquial.
- Se conocen bien los efectos a corto plazo, pero todavía se desconocen los efectos que pueda tener a largo plazo.

4.2. Técnicas.

A) Braquiterapia intracavitaria (intraoperatoria).

Un ejemplo es el sistema MammoSite[®]. Éste consiste en introducir un balón en la cavidad tras la tumorectomía e inflarlo una vez dentro para asegurar que el tamaño sea el adecuado. Este sistema permite que el dispositivo se ajuste a la cavidad y que no quede volumen sin tratar. Tras su colocación se realiza una prueba de imagen como el TC, con una reconstrucción 3D, para comprobar que esté bien colocado y que la superficie del globo y la piel tengan una separación de 7 mm para conseguir el mejor resultado cosmético, siendo 5 mm aceptable ⁽²⁹⁾.

Además, respecto a la braquiterapia clásica, permite una visualización directa del lecho tumoral, mayor precisión, y por tanto menor daño a pulmón y corazón.

B) Acelerador lineal de electrones (Mobetron[®], Novac-7[®], o Elekta[®]).

Estos dispositivos utilizan como fuente de energía haces de electrones de 3-10MeV. El procedimiento 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 el músculo, la pared torácica, corazón y pulmones durante la radiación. Se reconstruye temporalmente la mama mediante suturas, teniendo especial precaución de exponer correctamente el volumen a radiar con un margen de seguridad de 1'5-3 cm. El siguiente paso es introducir el aplicador, colocando una gasa húmeda para separar el tejido circundante. A continuación, se administra una dosis de 21Gy que se corresponde a una dosis equivalente de casi 60Gy usando el fraccionamiento convencional. El procedimiento completo se realiza en unos 15-

20 minutos. Finalmente, se retira todo el material y se procede a la reconstrucción. En estos casos, al no radiarse el músculo pectoral se podría utilizar para la reconstrucción mamaria tras mastectomía en caso de fracaso del tratamiento.

C) Irradiador intracavitario de rayos X.

- Intrabeam®.

Dispositivo que utiliza como fuentes de energía rayos X de 50KeV (sistema de ortovoltaje). El procedimiento consiste en realizar una tumorectomía tras la cual, y en base al tamaño de la cavidad quirúrgica, se introduce un aplicador esférico. El tejido mamario remanente se sutura haciendo una bolsa de tabaco a su alrededor, lo que permite una administración uniforme de la dosis sobre toda la cavidad. A continuación, se libera una única dosis de radiación, generalmente de 20G, y en un radio de 1mm de la superficie, lo que se corresponde con 5-7G, y a 1cm de profundidad. La dosimetría varía en función del aplicador, siendo el de 3'5 cm el más utilizado. Finalmente se retira y se cierra la incisión. La duración del tratamiento puede oscilar entre 20 y 45 minutos.

- Ariane (Papillon®).

Sistema que se ha adquirido por primera vez en España en el HUNSC (pendiente de comenzar a usarlo), el cual es un sistema de rayos X de baja energía a dosis de 50KeV, con tratamientos de 2-3 minutos en el mismo quirófano. Se desarrolló principalmente para tratar estadios precoces en el cáncer colorrectal (CCR) reduciendo las complicaciones que pueden conllevar otras técnicas, como la incontinencia y la impotencia. Actualmente se puede usar en los CCR, en los superficiales de piel y de mama.

- Eckert&Ziegler-Womed® (Nuestro estudio).

Sistema que se implantó por primera vez en España en el HUC. Consta de un tubo de rayos que permite la emisión de rayos X de baja energía que llegan al tumor a través de los aplicadores esféricos. El procedimiento es igual al descrito en el Intrabeam® con la salvedad de que se alcanzan los 70KeV.

4.3. Estudios Previos.

Tabla 3. Estudios previos en Radioterapia Intraoperatoria (RIO).

Estudio	Tamaño muestral	Edad	Criterios inclusión	Tipo de radioterapia	Tipo de estudio	Recurrencia local a los 5 años	Supervivencia/mortalidad a los 5 años
ELIOT (Lancet Oncol 2013)	1305 con un seguimiento medio de 5'8 años.	>48	Tumor invasivo de <2'5cm.	IOERT	Estudio de bioequivalencia.	ELIOT 4'4% vs EBRT 0'4% P 0'0001	ELIOT 96'8% vs EBRT 96'9%
TARGIT A (Lancet 2014)	3451 con un seguimiento medio de 2'5 años.	>45	T1-2, N0, unicéntrico ICD, de <3'5cm.	Rayos X 50kV.	Estudio de no inferioridad.	TARGIT 3'3% vs EBRT 1'3% P 0'042	TARGIT 3'9% vs EBRT 5'3% P 0'009

A) ELIOT.

Es un ensayo clínico realizado en 2013 con un total de 1035 pacientes, en el que se compara la recurrencia y supervivencia global de pacientes tratadas con Radioterapia intraoperatoria con electrones (IOERT) o con Radioterapia externa (EBRT) con una media de seguimiento de 5'8 años. En el grupo control se empleó IOERT, que consiste en un acelerador lineal de electrones aplicado en el propio lecho quirúrgico a una dosis total de 21 Gy.

En este ensayo se estudió a mujeres con cáncer de mama poco avanzado, con edades comprendidas entre 48-75 años, que fuesen subsidiarias de cirugía conservadora y cuyo tumor midiese < 2'5 cm.

Las conclusiones del estudio fueron que la recurrencia en IOERT es ligeramente superior a EBRT (4'4 vs 0,4%, $p < 0'0001$), siendo este valor aceptable sin suponer un motivo para suspender la técnica, y que la supervivencia global en ambos grupos es equivalente (96'8% vs 96'9%). Además, se observó que en IOERT hay una menor toxicidad cutánea con una $p 0'0002$, pero un mayor riesgo de fibrosis pulmonar con un 23'6% para IOERT vs 9'5% para EBRT con una $p < 0'0001$.⁽³⁰⁾

B) TARGITA A.

Es un estudio de no inferioridad aleatorizado 1:1 (TARGIT o EBRT) en mujeres > 45 años con CDI. Sin embargo, en algunos casos de TARGIT tuvieron que recibir EBRT suplementaria tras descubrir factores tumorales adversos imprevistos en el informe final de anatomía patológica.

En total se reclutaron 3451 pacientes en 33 centros de 11 países. De ellas 2/3 fueron aleatorizadas previo a la intervención y 1/3 tras la tumorectomía, quedando que 1721 pacientes recibieron TARGIT, de las cuales 239 (15'2%) tuvieron que recibir también EBRT, y 1730 solamente EBRT. Una vez llevado a cabo el tratamiento se hizo un seguimiento medio de 2'5 años, llegando 1222 de ellas a un seguimiento de 5 años.

Con respecto a la recurrencia local, los resultados han sido: TARGIT 3'3% vs EBRT 1'3% con una p 0'042. Sin embargo, en la mortalidad no hay diferencias en aquellas causadas por el cáncer de mama: TARGIT 2'6% vs EBRT 1'9% con una p 0'56; pero si se demostró una menor mortalidad atribuible a factores cardiovasculares y otros tumores: TARGIT 1'4% vs EBRT 3'5% con una p 0'0086. Si hacemos un análisis global, la mortalidad es menor en TARGIT con un 3'9% vs EBRT 5'3% con una p 0'009. Además, se observó que las lesiones cutáneas de grado 3 y 4 fueron significativamente menores en TARGIT con 4 casos vs EBRT con 13 casos y una p 0'029. ⁽²⁸⁾

Como **conclusión**, se observa que la recurrencia local en pacientes tratadas con RIO es ligeramente superior en ambos estudios, sin llegar a ser un criterio para descartar el uso de esta técnica.

El estudio ELIOT demostró que la supervivencia global es equivalente, mientras que el TARGIT A demostró una reducción en la mortalidad global, siendo esto un dato muy favorable.

Si bien es cierto que se requiere de más tiempo de estudio, ya podemos sacar algunas conclusiones:

- No se puede demostrar inferioridad de la RIO en comparación con la EBRT.
- Los resultados ofrecen unas tasas de control local y supervivencia aceptables, pero no óptimos.
- Se debe establecer un protocolo para seleccionar correctamente a las pacientes subsidiarias de RIO.
- Se debe realizar en todos los casos un tratamiento individualizado adaptado al riesgo.

Hipótesis.

El sistema Eckert&Ziegler-Womed, que funciona a 70 KeV, es viable para el uso clínico de RIO en pacientes con cáncer de mama en estadios precoces, proporcionando tratamientos reproducibles y seguros.

Objetivos.

Nuestro objetivo principal es describir y evaluar un protocolo operativo para la aplicación reproducible y segura de RIO a 70 KeV como monoterapia adyuvante local en casos de cáncer de mama precoz.

Los objetivos secundarios son:

- Detectar y describir efectos agudos y subagudos.
- Observar y analizar los primeros efectos tardíos (a partir de los 6 meses del tratamiento).
- Valorar la efectividad como tratamiento oncológico a corto plazo.

Material y Métodos.

1. Diseño del aparato.

La máquina (Ilustración 3) consta de un acelerador miniaturizado que acelera los electrones con una tensión máxima de 70KeV. A través de una sonda, los electrones llegan a una placa donde se generan los rayos X de baja energía que se emiten de forma cuasi-isotrópica a través del aplicador esférico.



Ilustración 3. Eckert&Ziegler Womed, modelo ioRT-50.
Fuente: https://www.womed.net/products/iort_50/

1.1. Aplicadores.

Los aplicadores (Ilustración 4) están hechos de material biocompatible (polieterimida). Contamos con cinco tamaños diferentes que van de 3'5 cm a 5'5 cm (SP35-SP55), lo que nos permite elegir en cada caso el que mejor se adapte al tamaño de la cavidad tras la tumorectomía. Éstos deben esterilizarse tras su uso, teniendo una vida media de 100 esterilizaciones.



Ilustración 4. Aplicadores.
Fuente: Elaboración propia.

1.2. Dosimetría.

1.2.1 Método de cálculo.

Para calcular la dosis aproximada que recibe el lecho tumoral, se realizaron simulaciones en un medio acuoso, el cual se asemeja al tejido mamario. Se obtuvo que dicha dosis varía en función de la prescripción, la profundidad, el ángulo y el tamaño del aplicador.

Éstas se realizaron en el departamento de Física Médica, llevándose a cabo con los cinco aplicadores, valorando la dosis que llega a cada uno de los siguientes ángulos: 40, 50, 70, 90, 110, 130, 150, 170 y 180. Además, se tuvo en cuenta la dosis en la superficie, a 1 cm y a 2 cm con una prescripción de 12, 14, 16, 18 y 20 Gy.

1.2.2 Descripción isodosimétrica.

Los resultados obtenidos comparados con las medidas de Intrabeam®:

- **Cálculos Intrabeam®:** Plantea una dosis homogénea y perfectamente esférica.
- **Estudio Departamento Física Médica:** Rojo 99%, Amarillo 75%, Verde 50%, Azul 25%.

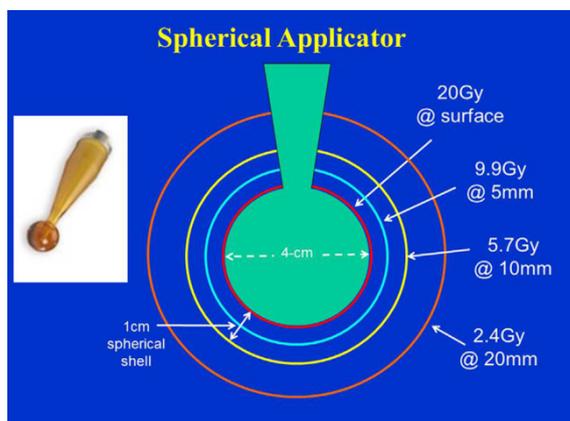


Ilustración 6. Dosimetría Intrabeam®. Fuente: Marca Intrabeam®

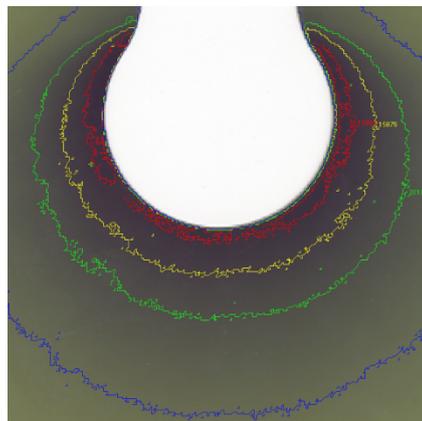


Ilustración 5. Dosimetría Eckert&Ziegler-Womed Fuente: Elaboración propia.

1.2.3. Aplicación práctica de los hallazgos dosimétricos.

En este modelo se han observado **dos características:**

- a) La dosis emitida no sigue una esfera perfecta.
- b) A menor % de dosis se aprecia que el haz a 180° penetra más en comparación con el resto de las direcciones.

Para **solucionarlo** se ha optado por:

- a) Maximizar el tamaño del aplicador de modo que el ángulo subdosificado se sitúe en el trayecto de la incisión quirúrgica y no en la cavidad de la tumorectomía. Con ello se consigue que el tejido que se encuentre en la zona que recibe menos dosis, sea tejido sano y, por tanto, se asegura una correcta cobertura del tejido tumoral.
- b) Colocar una placa de aluminio al fondo del aplicador, con la finalidad de evitar diferencias en el alcance de la radiación y que sea lo más homogéneo posible. Esto permite ser más precisos y seguros en la técnica.

1.2.4. Calibración del aparato.

Para el **control de calidad y dosimetría** el sistema debe calibrarse:

- a) Antes de cada tratamiento: valorando que el tiempo y la carga sigan un patrón lineal.
- b) Mensualmente.
- c) Anualmente.

Para llevar a cabo la calibración se ponen unas películas en la esfera y se introducen en un medio acuoso, donde se realizan los disparos. Tras esto, la película debe reposar 24 horas, para posteriormente ser escaneadas. Con esto, se obtiene un valor en píxel que junto a la curva dosis-píxel nos permite establecer una relación entre la densidad óptica de la película radiada y el valor de la dosis asociado a este valor.

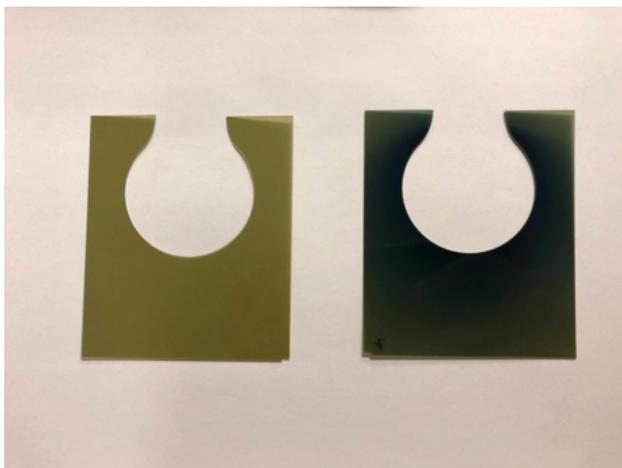


Ilustración 7. Película izquierda (antes de la calibración). Película derecha (después de la calibración). Fuente: Elaboración propia.



Ilustración 8. Calibración Eckert & Ziegler-Womed. Fuente: Elaboración propia.

2. Procedimiento.

2.1. Inclusión de las pacientes.

La RIO es una técnica que está al alcance de todas las pacientes remitidas a la Unidad Asistencial de cáncer de mama del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias. Una vez que el caso llega al servicio, éste se presenta en el Comité de Patología de Mama, donde se decide en función de los criterios de inclusión si la paciente es candidata o no a la técnica.

Una vez se propone como favorable, se debe realizar un TC de planificación para confirmar la indicación de RIO en función de la localización y distancia a piel. Tras esto, se explica a la paciente y se firma el consentimiento informado y consentimiento aprobado por el Comité de Ética. Una vez se incluye a la paciente, se debe coordinar con el Servicio de Ginecología para la fecha de tratamiento.

2.2. Protocolo Intervención.

2.2.1. Preparación de la paciente.

- Recepción según protocolo de la unidad de CMA de la paciente.
- Traslado a quirófano radioprotegido (Planta -4 EAA).
- Preparativos preanestésicos por parte de enfermería y facultativos del Servicio de Anestesiología.
- Se procede a pasar a quirófano donde se coloca adecuadamente a la paciente, se anestesia y se prepara el campo quirúrgico.

2.2.2. Intervención quirúrgica.

- El equipo de ginecología realiza la tumorectomía. Se marcan los bordes quirúrgicos de la pieza con clips por parte del cirujano y se envía el material al Servicio de Anatomía Patológica, para así asegurar la negatividad de los bordes ($\geq 2\text{mm}$). En el caso de que los bordes sean positivos se procederá a la ampliación. El cirujano realiza en el lecho quirúrgico una sutura en bolsa de tabaco para la correcta colocación del aplicador (Ilustración 9).



Ilustración 9. Bolsa de tabaco. Inserción del aplicador esférico.
Fuente: Elaboración propia.

2.2.3. Procedimiento RIO.

- Los facultativos de oncología radioterápica proceden a la elección del aplicador en función del tamaño de la cavidad y por consecuencia del diámetro de la esfera (35, 40, 45, 50, 55 mm). Para ello se procede a la esterilización del WOMED, el cual es recomendable que esté en el lado contralateral de la mama a tratar, se mide la distancia del fondo del lecho quirúrgico a la piel y se prueba el aplicador elegido (Ilustración 10).
- Se procede a la colocación del aplicador esférico elegido en el lecho quirúrgico y una vez colocado se mide la distancia que existe desde la parte superior de la bola a la piel (mínimo 1 cm). Posteriormente, se cierra la bolsa de tabaco asegurando que no exista pliegues entre la superficie de la esfera y el lecho quirúrgico (Ilustración 11).
- Se colocan 4 películas radiocrómicas sobre la piel de la paciente (N, S, E y O).
- Una vez todo está hecho (Ilustración 12), el personal sanitario debe salir del radioquirófano.
- Se comprueba la buena visualización, tanto del paciente como del monitor de anestesia, desde el exterior de la sala mediante la cámara de videovigilancia.
- Se procede a administrar la radioterapia por parte del Técnico Especialista en Radioterapia (TERT) según los cálculos del físico y del oncólogo radioterapeuta que se encuentran en el quirófano. La dosis estándar es de 12'5 Gy a 0'5 cm de la superficie del aplicador, siendo la duración del disparo dependiente del tamaño del aplicador.
- Una vez terminada la radioterapia, se retira el dispositivo con la esfera por parte del oncólogo radioterápico.



Ilustración 10. Medida tumorectomía. Fuente: Elaboración propia.



Ilustración 11. Aplicador colocado correctamente. Fuente: Elaboración propia.



Ilustración 12. El campo preparado para administrar radioterapia. Fuente: Elaboración propia.

- Se retiran las películas radiocrómicas de la piel y se la entregan al físico para que las analice, concluyendo así el procedimiento de RT.

2.2.4. Cierre y vigilancia posterior.

- Se coloca un clip de titanio en el lecho tumoral según protocolo.
- Si es necesaria se complementará quirúrgicamente la axila y el cirujano procede al cierre de la tumorectomía.
- La paciente pasa al área de recuperación postanestésica (URPA) en la unidad de Cirugía Mayor Ambulatoria (CMA).
- La paciente es dada de alta de CMA por parte del Servicio de Ginecología con las citas correspondientes de revisión.

2.2.5. Mantenimiento aparato.

Una vez terminado el procedimiento, se traslada el equipo y los aplicadores del quirófano 5-CMA a sala de RT superficial, se empaqueta y envía el aplicador utilizado a esterilización.

3. Seguimiento.

Tras la realización de RIO se llevarán a cabo una serie de **revisiones** según indica el protocolo:

- Revisión a la semana del procedimiento para evaluar la herida quirúrgica, la cicatrización de la zona y los efectos cutáneos de la RT.
- Revisión a las 7 semanas desde la RIO con realización de TAC tórax para evaluar la posible neumonitis y valorar la presencia de síntomas respiratorios.
- Revisión a las 13 semanas desde la RIO con realización de mamografía del pecho operado.
- Revisiones cada tres meses para exploración + mamografía cada 6 meses hasta completar un año.
- Al año de la RIO se realizará TAC de tórax para valorar fibrosis pulmonar y mamografía.
- Mamografías anuales posteriores.

Dentro de la **exploración** es importante valorar:

- Alteraciones cutáneas: eritema, pigmentación, descamación, telangiectasias, etc. Para valorar los efectos cutáneos de la RT se usan los criterios unificados

del *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) que diferencian cuatro grados: leve eritema y descamación seca (grado 1), eritema moderado-intenso con lesiones exudativas (grado 2), eritema intenso con marcado edema y lesiones exudativas (grado 3) y úlceras y necrosis con tendencia a hemorragia (grado 4).

- Fibrosis de la mama mediante una escala de induración (0, 1, 2, 3).
- Interrogar sobre síntomas respiratorios como disnea y tos seca, dolor costal, prurito o cualquier molestia que la paciente asocie a la RT. También es importante valorar el estado psicológico de la paciente.

En los siguientes casos existe posibilidad de **reconversión a RT externa**:

- N+: se valorará radiar solo la axila.
- Grado III.
- T > 2'5 cm.
- Presencia de Intraductal extenso.
- Presencia de invasión linfovascular.

4. Estrategia de búsqueda.

PubMed ha sido nuestra fuente principal para documentarnos sobre la técnica y analizar los resultados de los estudios realizados con RIO a 50KeV. Aunque hasta el momento no se han realizado estudios con 70KeV, éstos nos permiten ver cual es la base sobre la que partimos tanto a nivel de los resultados de la técnica como de efectos secundarios.

Por otro lado, hemos utilizado los protocolos establecidos por el servicio; además de acudir a varias intervenciones y acudir al servicio de física médica para documentarnos sobre el procedimiento de calibración de la máquina.

5. Criterios de inclusión y exclusión.

Los criterios de **inclusión** son los siguientes:

- Edad > 60 años.
- Ausencia de mutación BRCA 1 y 2.
- Tamaño tumoral < 2'5 cm.
- Márgenes libres (≥ 2 mm).
- Grado histológico I-II.
- Histología: ductal infiltrante, componente in situ <25%.
- Unicéntrico (mediante mamografía).
- Receptores hormonales positivos.
- Ausencia de angioinvasión.
- pN0 (sn).
- No neoadyuvancia

En el caso de que tras la tumorectomía y la RIO no se cumplan estos criterios, la fracción única de RIO quedaría como *Boost* y posteriormente se procedería a la RT externa complementaria (40 Gy, 15 fracciones a 2'667 Gy).

Si la localización y el tamaño del tumor determinada por exploración, mamografía y TAC hacen probable los siguientes puntos, esto supone un **criterio de exclusión**:

- Exceder la dosis limitante a piel (1 cm desde un aplicador mediano).
- Exceder la dosis limitante a pulmón (localizaciones profundas).
- Exceder dosis limitante al plexo braquial.
- El tamaño, la localización o la geometría de la cavidad de la tumorectomía observada durante la intervención dificultan la introducción del aplicador.
- La medida de las relaciones espaciales de la cavidad de la tumorectomía observada durante la intervención hace probable que algún órgano crítico vaya a recibir dosis por encima del umbral.

6. Diseño del estudio

Consiste en un estudio observacional retrospectivo unicéntrico realizado con el objetivo de valorar la viabilidad de RIO con 70 KeV y observar los efectos secundarios precoces. Para establecer los criterios de inclusión y de exclusión del estudio nos basamos en el protocolo de irradiación parcial acelerada de mama, en el cual se modificó la edad, la histología y la expresión de receptores.

7. Análisis de datos.

Para evaluar los efectos adversos agudos de la técnica, se cita a la paciente a la semana de la intervención quirúrgica y se explora la herida, la cicatrización de la zona y los efectos cutáneos de la radioterapia según los criterios unificados de *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG).

Para valorar los efectos subagudos de la radioterapia intraoperatoria, se solicita un TAC de control a las 7 semanas en la que se visualiza la presencia o ausencia de neumonitis.

Tabla 4. Criterios de dermatitis (RTOG).

Grado	Alteraciones piel
0	Sin cambios
1	Leve eritema y descamación seca
2	Eritema moderado-intenso con lesiones exudativas
3	Eritema intenso con marcado edema y lesiones exudativas
4	Úlceras y necrosis con tendencia a hemorragia

A las 13 semanas se realiza una mamografía para valorar la efectividad de la técnica, descartar recidiva local y la presencia de complicaciones asociadas a la cirugía. En aquellos casos en los que los hallazgos fueran dudosos y no se pueda distinguir si se trata de recidiva tumoral o de necrosis grasa, puede ser necesaria la realización de una RM e incluso ser indicación de biopsia.

7.1. Extracción de datos.

Para realizar la recopilación de datos se han revisado las historias clínicas de las pacientes en el sistema de documentación electrónica del HUC (SAP). Asimismo, se revisaron imágenes en el servidor central de Imagen RIS-PACS Centricity de GE. La primera paciente recogida en el SAP fue en febrero 2020, incorporándonos al estudio en marzo de 2020. Durante los meses de noviembre 2020 a mayo 2021 realizamos dicha recopilación de datos, siendo la última paciente intervenida en marzo 2021. Una vez obtenidos los datos, empleamos el Excel 2011 como herramienta de apoyo para el análisis.

Resultados.

1. Datos demográficos.

El tamaño muestral es de 17 pacientes. Una de las pacientes presentaba un tumor bilateral por lo que contamos con 18 mamas. La edad media fue de 65'9, la mediana 66 y la moda bimodal de 61 y 66. Todas las pacientes fueron mujeres.

2. Datos oncológicos.

De los 18 tumores, 17 fueron Carcinoma Ductal Infiltrante (CDI) representando el 94'44% y un Carcinoma Mucinoso Infiltrante (CMI), lo que equivale a un 5'55%. (Ilustración 14).

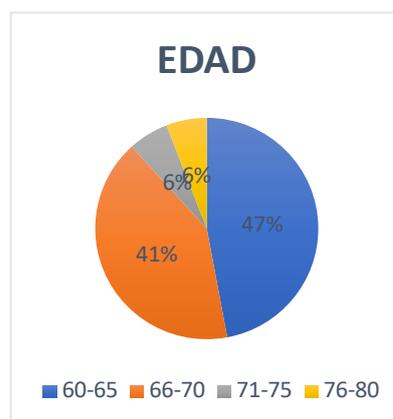


Ilustración 13. Edad de las pacientes sometidas a RIO.

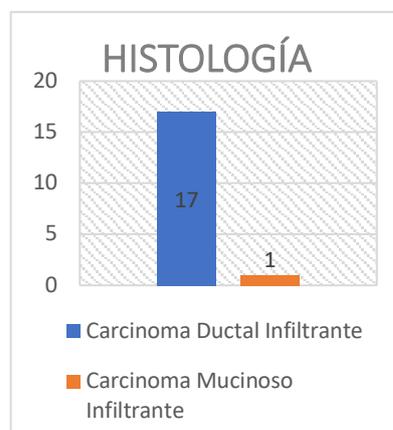


Ilustración 14. Histología de los tumores.

Siete se ubicaban en la mama derecha (38'89%) y once en la izquierda (61'11%).

- En la mama derecha:
 - Cinco en el Cuadrante Superior Interno (CSI), representando el 27'78%.
 - Uno en el Cuadrante Superior Externo (CSE), representando el 5'56%.
 - Uno en la Cola de la mama, representando el 5'56%.
- En la mama izquierda:
 - Seis en el Cuadrante Superior Interno (CSI), representando el 33'33%.
 - Dos en el Cuadrante Superior Externo (CSE), representando el 11'11%.
 - Dos en el Cuadrante Inferior Externo (CIE), representando el 11'11%.
 - Uno en la Cola de la mama, representando el 5'56%.

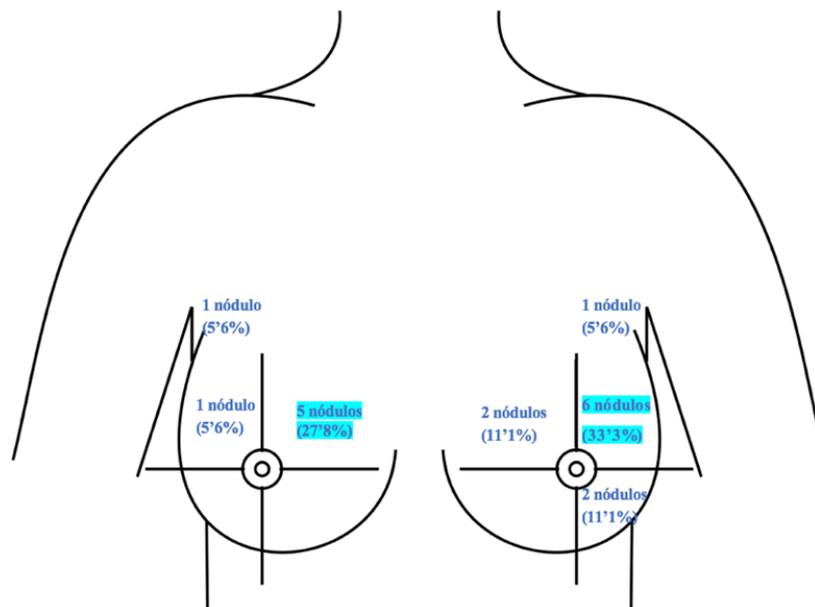


Ilustración 15. Localización de los tumores.

3. Datos de Anatomía Patológica.

Inicialmente, 16 de los tumores presentaron un Estadio 1 (88'89%), mientras que solo dos fueron Estadio 2A (11'11%) (Ilustración 16).

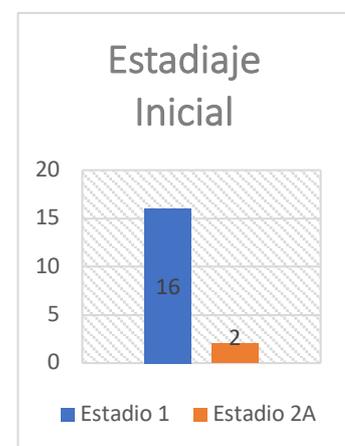


Ilustración 16. Estadiaje inicial de los tumores.

Tras la determinación del ganglio centinela, se encontró que 14 (77'77%) no presentaban adenopatías, mientras que cuatro (22'23%), requiriendo éstas últimas RT externa (Ilustración 17). El tamaño tumoral más frecuente oscila entre 0'6 a 1'5cm (66'65%), de los cuales siete llegaron a un máximo de 1cm y cinco presentaban un tamaño mayor. En misma proporción encontramos dos tumores menores de 0'5cm y dos entre 1'6 y 2cm. También se encontró que dos de los tumores eran > 2cm (11'11%), siendo estas pacientes no candidatas a RIO (Ilustración 18).



Ilustración 17. Resultado del Ganglio Centinela.

A pesar de que en el estadiaje quirúrgico se evidenciaron solo estadios 1 y 2A, en el estadiaje definitivo tras la tumorectomía se obtuvo lo siguiente: doce nódulos con Estadio 1 (66'66%), cuatro nódulos con Estadio 2A (22'22%) y un nódulo con Estadio 2B (5'5%). Además, se encontró un nódulo con Estadio 0 (5'5%), debido a que el tumor era muy pequeño y se extirpó con la biopsia en el estadiaje inicial (Ilustración 19).

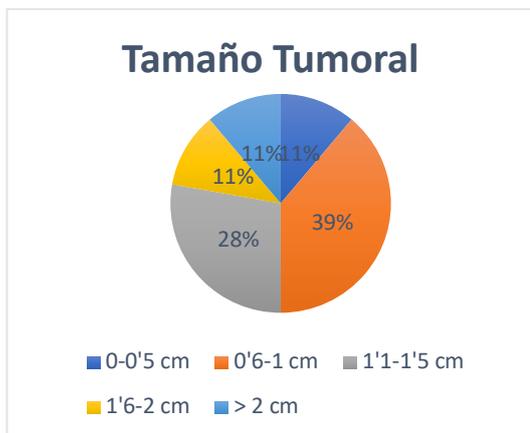


Ilustración 19. Tamaño tumoral tras la tumorectomía.

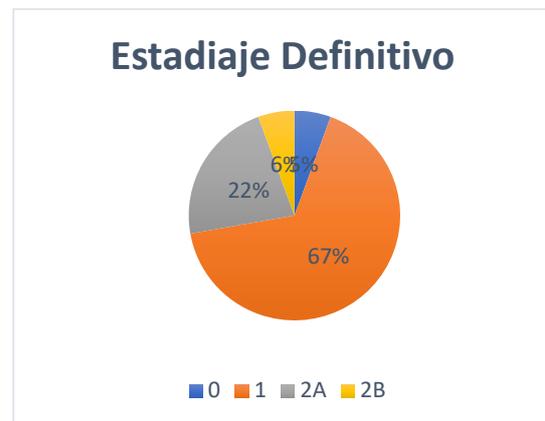


Ilustración 18. Estadiaje definitivo tras la tumorectomía.

4. Hallazgos de la técnica en la intervención.

De las 17 pacientes, en cuatro (23'53%) no se pudo aplicar RIO. En una de ellas la cavidad de la tumorectomía fue muy amplia, en otra la cavidad se localizaba muy próxima a la piel y en las últimas dos porque el tamaño tumoral era > 2cm.

En la mitad de las pacientes se empleó el aplicador SP40, y el porcentaje restante se distribuyó: 28'57% para SP35, 14'29% para SP45 y 7'14% para SP50. En ningún caso se empleó el aplicador SP30.

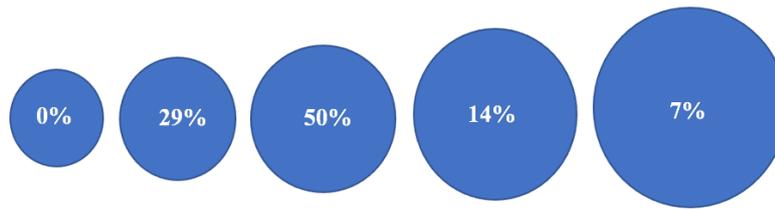


Ilustración 20. Escala aplicadores usados tras la tumorectomía.

5. Hallazgos de la técnica en diferido.

Tras la intervención un 66'66% no requirieron radioterapia adyuvante; mientras que 33'34% si precisaron radioterapia posterior. En total fueron seis pacientes, de las cuales en cuatro no se pudo realizar RIO (como se comenta previamente), mientras que en las dos restantes fue debido a presentar ganglios + (Ilustración 21).

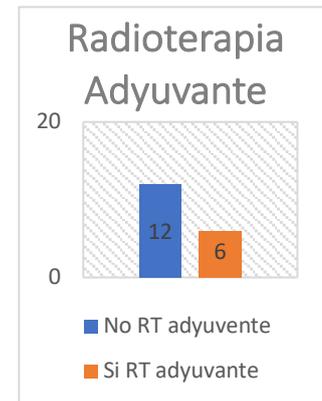


Ilustración 21. Radioterapia Adyuvante.

6. Hallazgos de seguimiento.

- En la primera semana se evalúa fundamentalmente la piel. Observamos que la mayoría (57'14%) no tuvieron ningún tipo de alteración. Cinco presentaron eritema leve grado 1, solo una paciente presentó dermatitis grado 2 y ninguna paciente presentó alteraciones cutáneas graves (Ilustración 22).
- A las 7 semanas de la RIO ninguna paciente presentó neumonitis como efecto secundario en el TC de control.
- A las 13 semanas de la RIO ninguna paciente presentó signos de recurrencia en la mamografía de control.
- Durante el seguimiento una de las pacientes fue un exitus por intercurencia (5'88%).

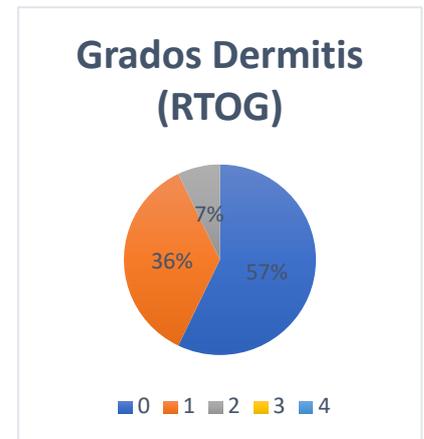


Ilustración 22. Grados de Dermatitis según clasificación RTOG observadas en el seguimiento.

Discusión.

En este estudio piloto se han puesto a prueba tanto el aparato WOMED como el protocolo a seguir para llevar a cabo la técnica. Se estudió la factibilidad del procedimiento y su seguridad, teniendo en cuenta la tolerancia de la dosis.

Durante el seguimiento no se han observado problemas operativos, siendo esto un punto positivo al ser la primera vez que se aplica la técnica.

En cuatro de las pacientes que entraron en la serie como candidatas, finalmente no se les pudo aplicar RIO, por lo que recibieron el tratamiento estándar. En una de ellas la cavidad de la tumorectomía fue muy amplia, por lo que el aplicador no se podía adaptar a ella. En otra, la cavidad se localizaba muy próxima a la piel, lo que no permitió hacer una correcta bolsa de tabaco y, por tanto, asegurar que todo el volumen a radiar recibiera la dosis necesaria, y que la piel no recibiera dosis por encima del umbral. En las últimas dos, el tamaño tumoral resultó ser $>2\text{cm}$, que es uno de los criterios de exclusión establecidos en el protocolo. Si bien es cierto que es una técnica novedosa y caben esperar algunas incidencias en el procedimiento, se debe ser crítico para mejorar cada vez más. En aquellas pacientes en las que la exploración física, mamografía y TAC ofrezcan dudas respecto al tamaño tumoral, se podría realizar también RM para una mayor precisión en el estadiaje. No obstante, se puede considerar que el protocolo es adecuado. Además, se debe seguir evaluando como funciona la RIO a largo plazo para en un futuro poder modificar, o incluso ampliar los criterios de inclusión.

Dentro de las pacientes que sí recibieron RIO, cuatro presentaron ganglio centinela positivo, por lo que tuvieron que reconvertirse añadiendo RT externa posterior, quedando la RIO como una sobreimpresión. Se trata de un dato esperable, ya que en estudios previos como el TARGIT A, se observó que un 15'2% de las pacientes que recibieron RIO tuvieron que recibir también RT externa. Se debería tener en cuenta que, a pesar de los avances en las técnicas de imagen, algunos ganglios pueden llegar a dar falsos negativos, por lo que es previsible y es un riesgo asumido desde el inicio del estudio. Debido a que es la única causa de reconversión que se ha observado, se podría restringir fomentando, de acuerdo con la disponibilidad y el criterio de los Servicios de Ginecología y Anatomía Patológica, el ganglio centinela intraoperatorio y no en diferido. No obstante, la obtención de los resultados de ganglio centinela en diferido no supone ningún detrimento oncológico, salvo la necesidad de radioterapia externa posterior.

Con respecto a la dosimetría, se ha valorado la tolerancia, seguridad y reproductibilidad. Tras estudiar el modelo de actuación del aparato WOMED, se decidió dar 12'5Gy a 0'5cm, de tal manera que a 0 cm se alcanzan dosis bajas, mientras que a 0'5, que es justo donde nos interesa irradiar más, se alcance la mayor dosis. Por otra parte, la mayor cantidad de radiación se centra próxima al aplicador, lo cual permite un correcto abordaje del tumor, además de proteger el resto de los órganos.

A pesar de que no se ha realizado una recogida reglada de la información a través de encuestas, en las historias clínicas no consta descontento por parte de las pacientes. De los efectos secundarios agudos, solo se han detectado dermatitis leves; y no se han observado efectos subagudos y crónicos, aunque todavía es pronto, por lo que se debe seguir reevaluando a las pacientes. Sin embargo, el hecho de que ninguna paciente presentara neumonitis en los TC de control excluye la posibilidad de que vaya a haber fibrosis pulmonar significativa en un futuro.

Usando la ratio alfa/beta se puede prever los efectos secundarios agudos y crónicos:

- La piel cuenta con ratio alfa/beta elevado (10'6), por lo que es muy sensible a la radiación y puede presentar efectos agudos en forma de dermatitis. Sin embargo, cuenta con una alta tasa de reproducción celular, haciendo que con el tiempo las lesiones se reparen rápidamente.
- Tanto la fibrosis de piel como el corazón cuentan con una ratio alfa/beta bajo, por lo que presentan una reproducción celular baja y capacidad de reparación celular lenta, y por tanto la aparición de dichos efectos se tendrá que evaluar a largo plazo.
- El pulmón presenta una ratio alfa/beta de 3'5, por lo que puede presentar tanto efectos agudos como crónicos en el tiempo.

En oncología clínica, en particular en el cáncer de mama, pueden ponerse en valor los resultados cuando la mediana de seguimiento es de al menos 5 años. Algunos estudios previos como el TARGIT A y ELIOT aportan resultados prometedores de esta técnica en periodos de tiempo más prolongados que nuestro estudio. En ELIOT se observó que la recurrencia en IOERT es ligeramente superior a EBRT con un valor aceptable sin suponer un motivo para suspender la técnica, y que la supervivencia global en ambos grupos es equivalente. En el TARGIT A se observó que la recurrencia local era ligeramente superior con RIO, sin diferencias en la mortalidad causada por el cáncer de mama, pero si se demostró una menor mortalidad atribuible a efectos secundarios. En resumen, si hacemos un análisis global, la mortalidad resultó ser menor en las pacientes con RIO.

Consecuentemente, los objetivos de este estudio piloto no incluyen efectividad, pero si se puede afirmar que tras una media de seguimiento de 9'6 meses (mínimo de 3 meses y máximo de 15 meses) no se ha detectado ninguna recidiva local, regional o a distancia. La serie controlada se mantiene abierta y en unos años podrán proporcionarse resultados de efectividad.

Conclusiones.

1. El equipo WOMED® de E&Z utilizado según el protocolo descrito es capaz de administrar RIO para cáncer de mama de manera reproducible, segura y relativamente sencilla.
2. Los criterios de inclusión son adecuados puesto que el número de pacientes excluidas durante el procedimiento y el número de reconversiones a radioterapia externa está por debajo del inicialmente previsto.
3. Atendiendo a criterios de cálculo radiobiológico, efectos secundarios y efectividad a medio plazo, una dosis de 12'5 Gy a 0'5 cm de profundidad parece ser adecuada para maximizar el control local sin compromiso en cuanto a toxicidad.
4. Los efectos secundarios precoces son mínimos y no han trascendido al *performance status* de las pacientes. No se han detectado efectos tardíos.
5. Con una media de seguimiento de 9'6 meses no se han detectado recidivas locales, regionales o a distancia.

¿Qué hemos aprendido durante este TFG?

Hemos aprendido que cualquier estudio necesita basarse en evidencia científica previa que sea consistente y coherente. Sin embargo, en nuestro caso al ser **pioneros** y ser un campo nuevo de investigación, ha resultado complicado debido a la escasa bibliografía existente. Aún así, el hecho de que el estudio trate de una técnica nueva hace que resulte más atractivo y supone un punto de partida para futuras investigaciones.

Durante la realización del TFG también hemos aprendido que lo más importante en un estudio clínico es la coherencia entre objetivos y conclusiones, para lo cual es necesario llevar a cabo un método adecuado tanto en la obtención de datos, como en su análisis.

Para finalizar, queremos recalcar la importancia de ser críticos con los resultados obtenidos, teniendo en cuenta la posibilidad de presentar sesgos y errores debidos al azar.

Bibliografía

1. World Health Organization. [Online].; 2020 [cited 2020 septiembre 11. Available from: <https://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/index1.html>.
2. Sociedad Española de Oncología Médica. [Online].; 2020 [cited 2020 Septiembre 11. Available from: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama?start=2>.
3. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. JAMA. 2019 Enero; 321(3).
4. Varol U, Kucukzeybek Y, Alacacioglu A, Somali I, Altun Z, Aktas S, et al. BRCA genes: BRCA 1 and BRCA 2. Journal of the Balkan Union of Oncology. 2018; 23(4).
5. Yang C, Zhang J, Ding M, Xu K, Li L, Mao L, et al. Ki67 targeted strategies for cancer therapy. Clinical and Translational Oncology. 2017 Octubre; 20.
6. McDonald ES, Clark AS, Tchou J, Zhang P, Freedman GM. Clinical Diagnosis and Management of Breast Cancer. The Journal of Nuclear Medicine. 2016 Febrero; 57(1): p. 9-16.
7. Sun GY, Wen G, Zhang YJ, Tang Y, Jing H, Wang JY, et al. Radiotherapy plays an important role in improving the survival outcome in patients with T1–2N1M0 breast cancer – a joint analysis of 4262 real world cases from two institutions. BMC cancer. 2020 Noviembre; 20(1).
8. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, Cirrincione CT, Berry DA, Muss BMB, et al. Lumpectomy Plus Tamoxifen With or Without Irradiation in Women Age 70 Years or Older With Early Breast Cancer: Long-Term Follow-Up of CALGB 9343. Journal of Clinical Oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2013 Julio; 31(19): p. 2382-2387.
9. Instituto Nacional del Cáncer. [Online].; 2009 [cited 2021. Available from: <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/seno/healthprofessional>.
10. Pestalozzi BC, Luporsi-Gely E, Jost LM, Bergh J. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up of primary breast cancer. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology. 2005; 16(1).
11. Cuncins-Hearn A, Saunders C, Walsh D, Borg M, Buckingham J, Maddern G. A Systematic Review of Intraoperative Radiotherapy in Early Breast Cancer. Breast Cancer Research and Treatment. 2004; 85(3).
12. Castaneda SA, Strasser J. Updates in the Treatment of Breast Cancer with Radiotherapy. Surgical oncology clinics of North America. 2017 Mayo; 26(3).
13. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. The New England journal of medicine. 2010 Febrero; 362(6): p. 513-520.
14. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bliss JM, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. The Lancet Oncology. 2008 Marzo 19; 9(4): p. 331-341.

15. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bliss JM, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2008 Marzo; 371(9618).
16. Meattini I, Marrazzo L, Saieva C, Desideri I, Scotti V, Simontacchi G, et al. Accelerated Partial-Breast Irradiation Compared With Whole-Breast Irradiation for Early Breast Cancer: Long-Term Results of the Randomized Phase III APBI-IMRT-Florence Trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020 Septiembre; 38(35).
17. Murray Brunt A, Haviland JS, Whatley DA, Sydenham MA, Alhasso A, Bloomfield DJ, et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5 years efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *The Lancet*. 2020 Mayo ; 395(10237).
18. Poortmans PM, Weltens C, Fortpied C, Kirkove C, Peignaux-Casasnovas K, Budach V, et al. Internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain irradiation in stage I-III breast cancer (EORTC 22922/10925): 15-year results of a randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2020 Diciembre; 21(12).
19. Shah C, Banda B, Chandra R, Vicini F. Minimizing toxicity in breast irradiation. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2017 Enero; 17(3).
20. Manterola A, Romero P, Asín G, Rico M, Sola A, Vila MT. Aplicación clínica de la radioterapia de intensidad modulada. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. 2009; 32(2).
21. Guy CL, Oh S, Han DY, Kim S, Arthur D, Song WY. Dynamic Modulated Brachytherapy (DMBT) Ballon Applicator for Accelerated Partial Breast Irradiation. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2019 Marzo; 104(4).
22. Willett CG, Czito BG, Tyler DS. Intraoperative Radiation Therapy. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007 Marzo; 25(8).
23. Calvo FA, Meirino RM, Orecchia R. Intraoperative radiation therapy: First part: Rationale and techniques. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2006 Agosto; 59(2).
24. Harris E, Small W. Intraoperative Radiotherapy for Breast Cancer. *Frontiers in oncology*. 2017 Diciembre; 7(317).
25. Herskind C, Wenz F. Radiobiological Comparison of Hypofractionated Accelerated Partial-Breast Irradiation (APBI) and Single-Dose Intraoperative Radiotherapy (IORT) with 50-kV X-Rays. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2010 Julio; 186(8).
26. Sedlmayer F, Reitsamer R, Wenz F, Sperk E, Fussl C, Kaiser J, et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) as boost in breast cancer. *Radiation Oncology*. 2017 Enero; 12(23).
27. Stewart AJ, Khan AJ, Devlin PM. Partial breast irradiation: a review of techniques and indications. *The British journal of radiology*. 2014 Enero; 83(989).
28. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, Tobias JS, Joseph DJ, Keshtgar M, et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *The Lancet*. 2014 Febrero; 383(9917).
29. Streeter OE, Vicini FA, Keisch M, Astrahan MA, Jozsef G, Silverstein M, et al. MammoSite® radiation therapy system. *The Breast*. 2003 Diciembre; 12(6).
30. Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, Viale G, Rotmensz N, Sangalli C, et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *The Lancet Oncology*. 2013 Diciembre; 14(13).

Leyenda de Figuras

1. Imágenes

Ilustración 1. Tipos de cirugía en el cáncer de mama. Fuente: http://old.vvog.be/docs/2012/12/11022503.pdf	6
Ilustración 2. Dynamic Modulated Brachytherapy (DMBT) Balloon Applicator for Accelerated Partial Breast Irradiation. Fuente: International journal of radiation oncology, biology, physics.	12
Ilustración 3. Eckert&Ziegler Womed, modelo ioRT-50. Fuente: https://www.womed.net/products/iort_50/	19
Ilustración 4. Aplicadores. Fuente: Elaboración propia.	19
Ilustración 6. Dosimetría Eckert&Ziegler-Womed Fuente: Elaboración propia.	20
Ilustración 5. Dosimetría Intrabeam®. Fuente: Marca Intrabeam®.....	20
Ilustración 7. Película izquierda (antes de la calibración). Película derecha (después de la calibración). Fuente: Elaboración propia.	21
Ilustración 8. Calibración Eckert&Ziegler-Womed. Fuente: Elaboración propia.	21
Ilustración 9. Bolsa de tabaco. Inserción del aplicador esférico. Fuente: Elaboración propia.	22
Ilustración 10. Medida tumorectomía. Fuente: Elaboración propia.	23
Ilustración 11. Aplicador colocado correctamente. Fuente: Elaboración propia.....	23
Ilustración 12. El campo preparado para administrar radioterapia. Fuente: Elaboración propia.	23
Ilustración 13. Edad de las pacientes sometidas a RIO.	27
Ilustración 14. Histología de los tumores.	27
Ilustración 15. Localización de los tumores.	28
Ilustración 16. Estadaje inicial de los tumores.	28
Ilustración 17. Resultado del Ganglio Centinela.	29
Ilustración 19. Estadaje definitivo tras la tumorectomía.	29
Ilustración 18. Tamaño tumoral tras la tumorectomía.....	29
Ilustración 20. Escala aplicadores usados tras la tumorectomía.....	30
Ilustración 21. Radioterapia Adyuvante.	30
Ilustración 22. Grados de Dermatitis según clasificación RTOG observadas en el seguimiento.	30

2. Tablas

Tabla 1. Clasificación molecular del cáncer de mama.	6
Tabla 2. Criterios de selección para APBI.....	11
Tabla 3. Estudios previos en Radioterapia Intraoperatoria (RIO).	17
Tabla 4. Tabla 4. Criterios de dermatitis (RTOG).....	26