

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Radioterapia intraoperatoria con electrones (RIOe) en pacientes con cáncer de mama: revisión de la evidencia y abordaje terapéutico en el Instituto Nacional de Cancerología, Colombia

Intraoperative radiotherapy with electrons (IOERT) in patients with breast cancer: review of the evidence and therapeutic approach at the Instituto Nacional de Cancerología, Colombia

Luis Meneses-Riascos¹, William Jiménez-Ramírez², Sara Mendoza-Díaz¹, Holman Ballesteros-Gómez³, Alex Álvarez-Martínez³, Luis Guzmán-Abi-Saab⁴, Ximena Briceño-Morales⁴, Carlos Lehmann-Mosquera⁴, Eduardo Guerrero-Lizcano³, Luis Felipe Torres-Silva³, Javier Ángel-Aristizábal⁴, Mauricio García-Mora⁴, Jose Alejandro Esguerra-Cantillo³, Carlos Alfonso Duarte-Torres⁴, Iván Mariño-Lozano⁴, Raúl Suárez-Rodríguez⁴, Sandra Esperanza Díaz-Casas⁴

¹ Residente de la Especialización en Oncología Radioterápica, convenio Universidad Militar Nueva Granada - Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

² Especialista en entrenamiento de la Especialización en Cirugía Oncológica, convenio Pontificia Universidad Javeriana (Cali) - Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

³ Grupo Área de Oncología Radioterápica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

⁴ Unidad Funcional Seno y Tejidos Blandos, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

Fecha de sometimiento: 08/05/2023

Fecha de aceptación: 28/11/2023

Disponible en internet: 27/03/2024

Citación

Meneses-Riascos L, Jiménez-Ramírez W, Mendoza-Díaz S, Ballesteros H, Álvarez-Martínez A, Guzmán-Abi-Saab L. Radioterapia intraoperatoria con electrones (RIOe) en pacientes con cáncer de mama: revisión de la evidencia y abordaje terapéutico en el Instituto Nacional de Cancerología, Colombia. Rev Col Cancerol. 2024;28(1):24-35. <https://doi.org/10.35509/01239015.975>

Conflictos de interés

Los autores declaran no presentar conflictos de interés.

Correspondencia

Luis Alberto Meneses Riascos
Residente de la Especialización en Oncología Radioterápica, convenio Universidad Militar Nueva Granada - Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

Correo electrónico:

luis.meneses.radonc@gmail.com

Abstract

Breast cancer is the neoplasia with the highest incidence and mortality in women in Colombia. Although the mainstay of treatment in the early stages is conservative surgery and the administration of adjuvant radiotherapy, new radiotherapy techniques and equipment have recently been developed that shorten treatment times and improve adherence and accessibility. Among them, intraoperative radiotherapy with electrons (IOERT) has proven to be of low risk and useful in patients with early Luminal A group breast cancer. Since the Instituto Nacional de Cancerología (Bogotá, Colombia) is the only institution in the country with a mobile electron linear accelerator that allows the administration of IOERT, the available evidence was reviewed to define selection criteria for administering this technique.

Keywords: radiotherapy; radiation; electrons; breast neoplasms; women; radiotherapy dosage; intraoperative care.

Resumen

El cáncer de mama es la neoplasia con mayor incidencia y mortalidad en mujeres en Colombia. Si bien su pilar de tratamiento en estadios tempranos son la cirugía conservadora y la administración de radioterapia adyuvante, recientemente se han desarrollado nuevas técnicas y equipos de radioterapia que acortan los tiempos de dicho tratamiento y mejoran la adherencia y la accesibilidad a la misma. Entre ellos, la radioterapia intraoperatoria con electrones (RIOe) ha demostrado ser clínicamente segura y útil en pacientes con cáncer de mama temprano del grupo luminales A, de bajo riesgo. Dado que el Instituto Nacional de Cancerología es la única institución del país que cuenta con un acelerador lineal de electrones móviles que permite la administración de la RIOe, se revisó la evidencia disponible para definir los criterios de selección para la administración de esta técnica.

Palabras clave: radioterapia; radiación; electrones; neoplasias de la mama; mujeres; dosificación radioterapéutica; cuidados intraoperatorios.

Introducción

El cáncer de mama es la neoplasia con mayor incidencia y mortalidad en mujeres en Colombia, lo que lo sitúa como un verdadero problema de salud pública. Según los datos reportados por el Observatorio Global del Cáncer (Globocan), para el año 2020 se estimaron 15 509 casos nuevos y 4411 muertes por esta enfermedad en todo el mundo (1).

Actualmente, la cirugía conservadora (CC) es la base del tratamiento del cáncer de mama temprano (estadios IA-IIA, por T1-2, N0-1, M0; según la estadificación *TNM* (*tumor, nodes and metastases*) del *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* (2)), mostrando resultados oncológicos equiparables a la cirugía radical de la mama. La efectividad del manejo conservador de la mama (que involucra tanto a la cirugía como a la radioterapia) está supeditada al acceso oportuno y a la administración completa del tratamiento con radioterapia externa (RTE) (3-9), sin embargo, aproximadamente entre un 25% y un 30% de las pacientes reciben un tratamiento subóptimo debido a las diferentes barreras para acceder a un manejo integral, entre las que se destacan las dificultades socioeconómicas, la procedencia de zonas apartadas con relación a la ubicación de los centros de radioterapia, así como la presencia de otras comorbilidades que dificultan la buena adherencia a la terapia (10-11), lo que aumenta el riesgo absoluto de recaídas en un 19% y la mortalidad en un 5% (12).

Se ha reportado que la RTE pos-CC de la mama reduce la probabilidad de recaída y mortalidad. En un metaanálisis del 2011, el grupo *Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG)*

reportó una reducción en las recaídas (tanto locorregional como a distancia) a 10 años con RTE pos-CC del 35,0% al 19,3% (reducción relativa del 15,7%; $IC_{95\%}=13,7-17,7$; $p<0,00001$); así como una reducción de la mortalidad por cáncer de mama a 15 años del 25,3% al 21,4% (reducción relativa del 3,9 %; $IC_{95\%}=1,6-6,0$; $p=0,00005$) (13). Si bien el beneficio de la RTE puede variar de acuerdo con ciertas características de las pacientes, esta parece tener un mayor beneficio en aquellas con ganglios axilares positivos (pN1), alcanzando una reducción absoluta de la recurrencia a 10 años del 21,2% y de la mortalidad a 15 años del 8,5% (13).

Las nuevas técnicas y equipos de radioterapia acortan los tiempos de tratamiento y mejoran la adherencia, la accesibilidad y, además, por su corto tiempo de administración, ofrecen la posibilidad de disminuir los costos indirectos asociados a su uso, con un buen perfil de seguridad. Estas modalidades terapéuticas se conocen con el nombre de radioterapia parcial acelerada de la mama (*APBI*, según su siglas en inglés), dentro de las cuales se encuentra la radioterapia intraoperatoria (RIO), la cual se suministra con electrones (RIOe) o rayos X. La RIOe se administra a altas dosis sobre el lecho quirúrgico al mismo tiempo de la CC operatorio (en paralelo), y esto reduce considerablemente el tiempo total de tratamiento, con una menor exposición a la radiación de los tejidos no tumorales (14-19).

Otros dos enfoques desarrollados para la administración de *APBI* incluyen técnicas como la braquiterapia intracavitaria o intersticial, mediante el uso de dispositivos como el balón inflable o la inserción temporal de multicatéteres,

respectivamente. Para estas técnicas se requiere el uso de fuentes radioactivas como el iridio-192, que es actualmente el radioisótopo más comúnmente empleado.

Un cuarto enfoque corresponde al uso de radioterapia de haz externo, bien sea radioterapia tridimensional conformada (*3D-CRT*, según sus siglas en inglés) o de intensidad modulada (*IMRT*, según sus siglas en inglés), logrando con esta última una mejor distribución de la dosis, al permitir la modulación de la fluencia del haz de radiación. Todas las modalidades de manejo anteriores difieren en la dosis y el esquema de tratamiento, así como en el tiempo empleado para su administración (20).

En la literatura existe evidencia previa, incluido un ensayo clínico, de que se ha evaluado exclusivamente el uso de RIOe en cáncer de mama temprano y sus resultados sugieren su utilidad en pacientes mayores de 50 años, con subtipo molecular luminal A, que hayan pasado por cirugía conservadora de la mama, tengan histología de carcinoma ductal infiltrante y cuenten con factores de pronósticos de bajo riesgo para recidiva (18, 20, 21).

En Colombia, el Instituto Nacional de Cancerología (INC) cuenta con el único acelerador lineal de electrones móvil que permite la administración de la RIOe en el país. Por esta razón, y al tener en cuenta las consideraciones clínicas anteriormente expuestas, el Grupo Área de Oncología Radioterápica y la Unidad Funcional (UF) de Seno y Tejidos Blandos tomaron la decisión de evaluar la evidencia disponible para definir las indicaciones para aplicar el tratamiento con RIOe en las pacientes con cáncer de mama temprano en el INC.

Objetivos

1. Evaluar la mejor evidencia científica disponible sobre la RIO con énfasis en la técnica de electrones (RIOe) para el tratamiento del cáncer de mama temprano.
2. Establecer las indicaciones para el uso de RIOe en el INC.

Conceptos clave

RIO y aspectos radiobiológicos

La RIO es una técnica que permite administrar una única dosis de radiación dirigida directamente sobre el lecho tumoral durante el procedimiento quirúrgico, lo que disminuye la toxicidad sobre el tejido circundante sano. Se estima que una dosis de RIO presenta una dosis biológicamente efectiva (*BED*, según sus siglas en inglés) de 1,5 hasta 3 veces más que la administración convencional de una dosis de RTE fraccionada, es decir, una dosis de 20 Gy de RIO equivale a la administración de 40-60 Gy de forma convencional, lo que podría traducirse en un mayor control tumoral (22).

Modalidades y técnicas de RIO

La RIO se puede administrar como modalidad única de tratamiento o como refuerzo del esquema convencional de RTE y tiene dos técnicas aplicables en las neoplasias malignas de la mama: los electrones y los rayos X (11, 23).

La RIOe con acelerador lineal móvil puede ser llevada a cabo con diferentes equipos designados y construidos para tal fin. Uno de ellos, el Mobetron, es un acelerador lineal que genera rayos de electrones de diferentes energías (4, 6, 9 y 12 MeV, con una profundidad entre 1 cm y 4 cm) (11). Este equipo, que es el que se encuentra disponible en el INC, utiliza un sistema de alineamiento suave y puede ser configurado utilizando uno de los 45 aplicadores con diferentes diámetros y formas. Después de que el tumor ha sido removido, el cirujano pone un disco protector de polimetilmetacrilato contra el músculo pectoral mayor, luego reacomoda la glándula mamaria sobre el disco y realiza una sutura para afrontar los márgenes alrededor del aplicador y asegurar que se irradie todo el lecho tumoral, incluyendo dos centímetros de tejido concéntricos a este. Se requiere aproximadamente de dos minutos para la entrega de la radiación, aunque el tiempo total de colocación y alineamiento del equipo es de aproximadamente 30-45 minutos, que se adiciona al tiempo quirúrgico regular (11). Las diferentes características de los equipos aprobados y del tratamiento se describen en la [tabla 1](#).

Tabla 1. Dispositivos utilizados para RIO

Dispositivo	Fuente	Dosis en superficie (Gy)	Dosis a profundidad (1 cm)	Aplicador	Tiempo de tratamiento (min)	Tiempo adicionado a la cirugía (min)
Mobetron	Electrones 4-12 MeV	15,0-16,8	4-6 MeV	Tubo sólido	2	30-45
Intrabeam	50 kV rayos X	20	5-6 Gy	Esfera sólida	20-45	30-45
Xoft eBx	50 kV rayos X	20	9-10 Gy	Catéter balón	17-26	30-50
HDR	Iridio-192	18	<10 Gy	HAM disco silástico	20-40	Hasta 60

HAM: Harrison-Anderson-Mick; HDR: alta tasa de dosis; kV: kilovoltio; MeV: megaelectrón voltio
Fuente: adaptada de (11)

Beneficios de la RIO

Al igual que otras técnicas de APBI, la aplicación de la RIO se fundamenta en la observación de que el 90% de las recidivas locales ocurren en el mismo cuadrante o cerca de la cicatriz quirúrgica, donde algunos estudios anatomopatológicos han demostrado que la enfermedad subclínica o microscópica residual generalmente se encuentra dentro de los 1,5-2,0 cm del tumor primario (24-26). Un aspecto diferencial de la RIO, respecto a otras modalidades de APBI, es que permite la administración de radiación ionizante a altas y únicas dosis sobre el lecho quirúrgico, en paralelo a la CC y no sobre todo el cuadrante de la mama, lo que disminuye la exposición a irradiación en tejido sano, convirtiéndolo en un procedimiento bien tolerado, con un mejor perfil de seguridad y una reducción del tiempo de aplicación. Además, esta técnica ofrece ventajas en aspectos relacionados con la adherencia al tratamiento, puesto que reduce los traslados geográficos del paciente requeridos para la administración de la terapia, generando beneficios económicos y ambientales (14-19, 27).

Metodología

Se realizó una revisión no sistemática de la literatura, para lo cual se conformó un grupo compuesto por especialistas en cirugía de seno y tejidos blandos, y oncología radioterápica, especialistas en formación en estas mismas especialidades, así como por epidemiólogos clínicos, que realizaron la búsqueda, la selección, la extracción, la calificación y la síntesis de la evidencia.

Búsqueda de la información

Para la búsqueda de la evidencia se consultaron dos bases de datos bibliográficas como fuentes de información: Pubmed/Medline y Embase, empleando términos MeSH (*Medical Subject Headings*), Emtree y de texto libre, los cuales se articularon usando etiquetas de campo, operadores de proximidad y operadores booleanos. Los términos de búsqueda fueron: *radiotherapy, radiation therapy, radiation, electrons, breast cancer, women, radiotherapy dosage, intraoperative care e IORT*; además, se aplicaron los siguientes filtros: literatura publicada desde enero de 1980 hasta enero del 2023 y en idiomas español e inglés.

Como resultado de este proceso se obtuvieron 80 artículos.

Selección, calificación y síntesis de la evidencia

Tres autores (Meneses-Riascos, Mendoza-Díaz y Díaz-Casas) revisaron de forma independiente todos los documentos y emplearon como criterios de selección los siguientes: a) Estudios que incluyeran pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos de bajo riesgo, tratados con cirugía conservadora de la mama y RIOe o bien RTE convencional, y b) mayor nivel de evidencia disponible, siendo estos artículos revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y no aleatorizados de fases II y III, además de guías de práctica clínica (GPC). En total se seleccionaron 19 documentos, de

ellos 2 GPC, 4 metaanálisis, 4 estudios prospectivos y 9 estudios retrospectivos.

Para la extracción de los datos se utilizó una matriz. Este proceso fue supervisado por uno de los docentes del servicio (Díaz-Casas), quien indicó cómo consolidar la información sobre el diseño de los estudios, los objetivos, la población, los resultados de la técnica, los seguimientos de los desenlaces clínicos de recaída y supervivencia y los análisis de subgrupos, así como la forma de integrar las recomendaciones de las GPC. En la síntesis de la evidencia únicamente participaron los tres autores referidos en esta sección.

Análisis, discusión y establecimiento de flujograma para tratamiento y selección de pacientes

Una vez finalizó la síntesis de la evidencia, los especialistas en entrenamiento (Meneses-Riascos y Mendoza-Díaz) presentaron los resultados de la revisión narrativa en una reunión en conjunto

con los grupos involucrados (Seno y Tejidos Blandos y Oncología Radioterápica). A esta sesión asistieron los profesores de las dos especialidades y los especialistas en entrenamiento. La discusión incluyó la experiencia institucional en el manejo de esta patología y, como resultado de la discusión abierta basada en la mejor evidencia disponible, se establecieron las indicaciones para el uso de RIOe en cáncer de mama y se elaboró un flujograma que resumió los aspectos a tener en cuenta para el tratamiento y la selección de los pacientes.

Evidencia actual

GPC

Existen dos GPC que definen los criterios para establecer las características de las pacientes candidatas al tratamiento con APBI, desarrolladas por la *American Society for Radiation Oncology* (ASTRO) y *ESTRO/ACROP* (20-21) (tabla 2).

Tabla 2. Criterios para APBI en las guías ESTRO/ACROP y ASTRO

Criterios	ESTRO/ACROP (2020) (21)	ASTRO (2017) (20)
Edad	≥50 años	≥50 años
CDIS	No recomendado	+ (≤2,5 cm, margen más de 3 mm, GN bajo o intermedio)
Histopatología	Ductal infiltrante, mucinoso	Ductal infiltrante, mucinoso
CLIS	-	+
Grado histológico	1-2	1-2
pT	1 (<20 mm)	Tis -1 (<20 mm)
pN	0	0
Márgenes	>2 mm	>2 mm
Centricidad	Unicéntrico	Unicéntrico
Focalidad	Unifocal	Unifocal
Componente intraductal extenso	Ausente	Ausente
ILV	Ausente	Ausente
QMT neoadyuvante	No	No
Mutación BRCA 1 o 2	-	Ausente

ACROP: *Advisory Committee on Radiation Oncology Practice*; ASTRO: *American Society for Radiation Oncology*; CDIS: carcinoma ductal *in situ*; CLIS: carcinoma lobulillar *in situ*; ESTRO: *European Society for Radiotherapy and Oncology*; GN: grado nuclear; ILV: invasión linfovascular; pT: tamaño tumoral en patología; pN: ganglios en patología; QMT: quimioterapia; Tis: tumor *in situ*

Estudios aleatorizados

El esfuerzo para hacer que los tratamientos del cáncer de mama fuesen más convenientes y tolerables para las mujeres que lo padecían en un estadio temprano, alcanzó un hito en noviembre del año 2013, con la publicación de los resultados de dos estudios prospectivos aleatorizados que compararon la radioterapia intraoperatoria y la radioterapia estándar posoperatoria (18-19). El principal objetivo de estos estudios fue determinar el impacto de estas dos formas de tratamiento en la recaída del cáncer de mama (RCM), la supervivencia global (SG) y los efectos secundarios asociados al tratamiento (18-19, 21).

El estudio más importante de RIOe fue publicado por Veronesi *et al.* (18), el cual es de tipo aleatorizado de fase III de no inferioridad que incluyó a 1305 mujeres asignadas a recibir radioterapia estándar en 35 fracciones o en una única fracción de RIO, entregada con electrones de alta energía de entre 6 y 9 megaelectrones voltio (MeV), usando un acelerador liviano intraoperatorio (Sordina, SpA, Italia) o el NOVAC 7 (Hitesys, Italia). Dicho estudio fue desarrollado en una única institución de oncología en Milán, Italia, y buscó determinar si la tasa de recaída local después de la RIO podía estar dentro de un rango aceptable (2,5-4,5%) del esperado de recaídas locales después de RTE. La tasa de recaída local (TRL) a cinco años fue de un 4,4% para quienes recibieron RIO versus un 0,4% para las pacientes que recibieron RTE ($p=0,00010$), con una diferencia absoluta del 4%, pero aún dentro del margen de no inferioridad definido en el estudio, el cual fue de 4,5%.

También se demostró que el riesgo de recaídas locales (RL) a cinco años fue mayor en las pacientes que presentaron al menos un factor pronóstico desfavorable (tumores mayores a 2 cm, más de cuatro ganglios comprometidos por tumor, grado histológico 3 o receptores hormonales negativos), siendo esta diferencia estadísticamente significativa cuando se comparó con el grupo de pacientes que no presentaban alguno de estos factores (11,3% vs. 1,5%, $p<0,00010$). Siendo esto último un aspecto relevante a considerar al momento de analizar los resultados de este estudio, ya que cuando se revisa la TRL encontrada en el ELIOT (18), esta es más alta que en otros estudios después de la RIO, por lo que se presume que esta tasa puede estar influenciada por la omisión de RTE complementaria en el grupo de mujeres con hallazgos no favorables en la patología, como márgenes menores de 1 mm,

un extenso componente ductal *in situ*, compromiso de 1-3 ganglios o carcinoma lobulillar infiltrante (18, 28); esto sin considerar que hasta un 8,1% de las pacientes presentó ILV, que es un criterio de exclusión para las técnicas de APBI. Otro desenlace secundario reportado en el estudio fue la SG, la cual no demostró una diferencia estadísticamente significativa entre ambos brazos (96,8% RIOe vs. 96,9% RTE, $p=0,59000$) (18). Por último, una de las fortalezas del estudio es que toda la cohorte fue seguida por al menos cinco años antes de la publicación de los resultados.

Un segundo estudio, relevante para RIO y que se destaca entre los demás, corresponde al ensayo TARGIT A (19), en el que se seleccionó a 3451 mujeres para recibir radioterapia convencional de forma aleatorizada, en 25 o 35 fracciones de RTE a toda la mama y administrada después de cirugía, o entregada en una sola fracción de RIO con rayos X de baja energía (50 kV), utilizando el sistema de Intrabeam®. El riesgo de RL estimado a cinco años en el grupo TARGIT fue del 3,3%, frente al 1,3% del grupo de RTE ($p=0,04200$), pero con una diferencia absoluta del 2,5%, considerada como aceptable por el diseño del estudio (19, 28). En este artículo, los datos fueron además analizados por tiempo de entrega de la RIO, separándolos en dos grupos: si la terapia se administró antes del resultado de la patología entraban en el grupo 1 y si era pospatología, entonces se asignaban al grupo 2. Ambos grupos presentaron TRL diferentes: un 2,1% para RIO versus un 1,1% para RTE, con una diferencia absoluta del 1% ($p=0,31000$), mientras que para el grupo pospatología, la TRL fue de un 5,4% para RIO versus un 1,7% para RTE ($p=0,06000$), con una diferencia absoluta del 3,7% que excede la diferencia aceptable de un 2,5%.

Esta diferencia en la RL entre los grupos fue en su mayor parte atribuida al tiempo transcurrido entre la CC y la administración de la RIO, lo que pudo favorecer una mayor repoblación tumoral celular, adicionando las dificultades técnicas para precisar el campo de tratamiento (19, 28). La mortalidad por cáncer de mama (MCM) fue del 2,6% en el brazo de la RIO en comparación al 1,9% para la RTE ($p=0,56000$). El estudio encontró una tendencia en la mejoría de la supervivencia a favor de la RIO (96,1% versus 94,7% $p=0,06900$), atribuible a un número significativo de menos muertes cardiovasculares y muertes no relacionadas con cáncer de mama, observadas después de la RIO versus las pacientes que recibieron RTE (1,4% vs. 3,5%, respectivamente, $p=0,00860$).

Por su parte, la diferencia en supervivencia por causas cardiovasculares fue un hallazgo no anticipado, dado que se consideraba que las diferencias entre la RIO y la RTE moderna son mínimas e indetectables en los primeros 10 años de seguimiento. Por último, para la mortalidad global (MG) no se observó una diferencia significativa entre ambos brazos (3,9% en RIO vs. 5,3% en RTE, $p=0,09900$).

Este estudio tuvo algunas críticas relacionadas al corto periodo de seguimiento (promedio de 29 meses), pues el 90% de las pacientes tenía tumores con receptores hormonales positivos, los cuales tienden a recaer tardíamente (19). Recientemente, fueron publicados los resultados del seguimiento a largo plazo (mediana de nueve años) de la cohorte de pospatología, encontrando que no existe una diferencia en la supervivencia libre de recaída local (SLRL) o SG, en comparación con el riesgo de recurrencia estimado en su primer estudio (29).

En los estudios ELIOT y TARGIT A, la mayoría de las participantes fueron mujeres de 50 años de edad con grado intermedio bajo (85%), receptores hormonales positivos (91-93%) y carcinoma ductal invasivo con un tamaño de 2 cm o menos (81-85%), constituyendo un reflejo de la población de pacientes ahora aceptadas como candidatas para radioterapia parcial de la mama. En ambos estudios

se encontró que todos los métodos de entrega de la radioterapia estuvieron asociados con una baja tasa de RL y ambos cumplieron sus metas en términos de los desenlaces establecidos. Además, no se demostraron diferencias en la SG entre la RIO y la RTE, y en cuanto a las complicaciones, en el estudio ELIOT se reportaron tasas significativamente menores de eritema en la piel, resequedad, hiperpigmentación y prurito entre las pacientes que recibieron RIO, pero una mayor incidencia de necrosis grasa (esta última también mayor en el TARGIT A) (18-19, 28), complicación con una baja incidencia en general y que se considera una consecuencia de la gran movilización de tejido, más que un efecto directo de la radiación.

De acuerdo con los resultados de estos dos importantes estudios, se puede considerar a la RIO como un procedimiento no inferior en términos de desenlaces oncológicos, si se la compara con la RTE, siendo además segura y en la cual se disminuyen las dosis de radiación ionizante al tejido, sin afectación tumoral, bien tolerada y con buenos resultados estéticos en aquellas pacientes de bajo riesgo y con factores de buen pronóstico.

En la [tabla 3](#) se recogen los principales ensayos clínicos en los que se ha empleado una fuente de electrones como RIO y se describen los diferentes desenlaces encontrados en cada uno de los estudios.

Tabla 3. Ensayos clínicos que evaluaron el uso de RIOe

Estudio	Tipo	n	T (cm)	N	Otros criterios	Edad media (años)	Seguimiento (años)	RL (%)	RR (%)	MD	SG 5 años	MT/MCM
Maluta <i>et al.</i> (2012) (30)	Fase 2	226	≤3,0	N0-2	≥50a, RH+, Uc, CDI	63,0	3,8	0,0	0,4	0,0	100,0	0/0
Veronesi <i>et al.</i> (2013) (18) (ELIOT)	Fase 3	1305	≤2,5	N0-2	≥48 y <75 a, CDI, Uf, CLI <2,5cm	57,0	5,8	4,4 vs. 0,4	1,0 vs. 0,3	5,1 vs. 4,8	96,8	3,2/2,1 vs. 3,1/2,0
VanderWal-de <i>et al.</i> (2013) (31)	Fase 2	53	≤3,0	cN0	-	63,0	3,4	15,1	2,0	2,0	94,0	5,7/0,0
Lemanski <i>et al.</i> (2013) (32)	Fase 2	42	≤2,0	pN0	≥65ª, CDI, RH+	72,0	6,0	7,1	-	-	100,0 SLE= 92,7	-
Philippson <i>et al.</i> (2014) (33)	Fase 2	200	≤2,0	pN0	≥40a, CDI, Margen ≥1 mm	61	1,9	0,5	0,0	0,0	98,9 SLE=97,6	1/0

Estudio	Tipo	n	T (cm)	N	Otros criterios	Edad media (años)	Seguimiento (años)	RL (%)	RR (%)	MD	SG 5 años	MT/MCM
Abdallah Hanna <i>et al.</i> (2014) (34)	Fase 2	152	<3,0	cN0	>40a	58,3	4,2	3,7	–	–	97,8 SLE=92,5	2/1,3
Cedolini <i>et al.</i> (2014) (35)	Fase 2	73	<3,0	pN0-N1mi	18-80a, CDI, Margen >5 mm	63,6	5,8	2,0	–	1,3	98,7	1,3/1,3
Wang <i>et al.</i> (2015) (36)	Fase 2	36	<3,0	pN0-N1	–	46,9	4,3	4,0	–	0,0	0,0	0/0
Kawamura <i>et al.</i> (2015) (37)	Fases 1-2	32	<2,5	pN0	>50a, Margen (–)	65,0	6,0	0,0	0,0	0,0	100,0	0/0

a: años; CDI: carcinoma ductal infiltrante; CLI: carcinoma lobulillar infiltrante; cN: ganglios clínicos; MCM: mortalidad cáncer de mama; MD: metástasis a distancia; MT: mortalidad total; N: estado ganglionar; pN: ganglios patológicos; RH: receptores hormonales; RL: recurrencia local; RR: recurrencia regional; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad; T: tamaño tumoral en cm; n: número de pacientes; Uc: unicéntrico; Uf: unifocal

Revisiones sistemáticas y metaanálisis

La revisión sistemática con metaanálisis publicada por Zhang *et al.* en 2015 (38), y en la que se incluyó a 5415 pacientes, resumió la evidencia hasta entonces disponible sobre la eficacia y la seguridad de la RIO en comparación con la RTE de toda la mama, en mujeres con cáncer de mama en estadio temprano llevadas a CC. Este artículo mostró (en los resultados agrupados) que el riesgo de RL fue significativamente mayor con la RIO que con la RTE de toda la mama completa, pero con una heterogeneidad moderada de los estudios incluidos (38). Estos resultados deben interpretarse con cautela, dado que este mayor riesgo pudo atribuirse a la selección de pacientes no aptas para esta técnica, donde aproximadamente la mitad de las mujeres tenía menos de 60 años, el 13% contaba con un tamaño tumoral >2 cm y alrededor de un tercio de ganglios positivos (estos últimos dos factores duplicaron el riesgo de recurrencia en el análisis multivariado del estudio ELIOT). Este metaanálisis presentó limitaciones: número de estudios incluidos (cuatro en total y solo dos ECA), importante heterogeneidad en la técnica de la radioterapia y el volumen objetivo de tratamiento, y diferencias en los periodos de seguimiento, muchas veces inapropiados para evaluar algunos de los desenlaces relevantes, así como la probabilidad de ocurrencia del sesgo de selección; no obstante, Zhang *et al.* (38) marcaron la importancia de la

adecuada selección de las pacientes, pues en aquellas con un bajo riesgo de recurrencia, no se demostró una diferencia significativa en la supervivencia por cáncer de mama (SCM) o en la SG entre los dos tratamientos, pero sí hubo mejores resultados cosméticos y menos efectos secundarios con la RIO que con la RTE de toda la mama (38).

Otro metaanálisis de Harness *et al.* (39), que evaluó el impacto de la RIOe de fracción única en las tasas de recurrencia local, en donde se incluyeron 13 estudios con un tamaño de muestra combinado de 1651 pacientes, concluyó que, según la literatura publicada hasta el año 2017, la tasa de recurrencia local del cáncer de mama después de la RIOe fue del 0,02% por persona/mes, con una tasa de recurrencia ajustada a cinco años del 2,7%. Esta conclusión respalda que la RIOe es una opción adecuada para pacientes de bajo riesgo después de la CC, y que ofrece una reducción en las tasas de RL. Para pacientes adecuadamente seleccionadas, la RIOe representa una opción atractiva, porque la cirugía y la radioterapia se completan en una sola visita, reduciendo el costo del tratamiento del cáncer de mama, tanto para los pacientes como para los pagadores (40).

Por último, un metaanálisis publicado más recientemente por He *et al.* (41) investigó la eficacia oncológica a cinco años de la cohorte de RIO y RTE en toda la mama y comparó la eficacia oncológica

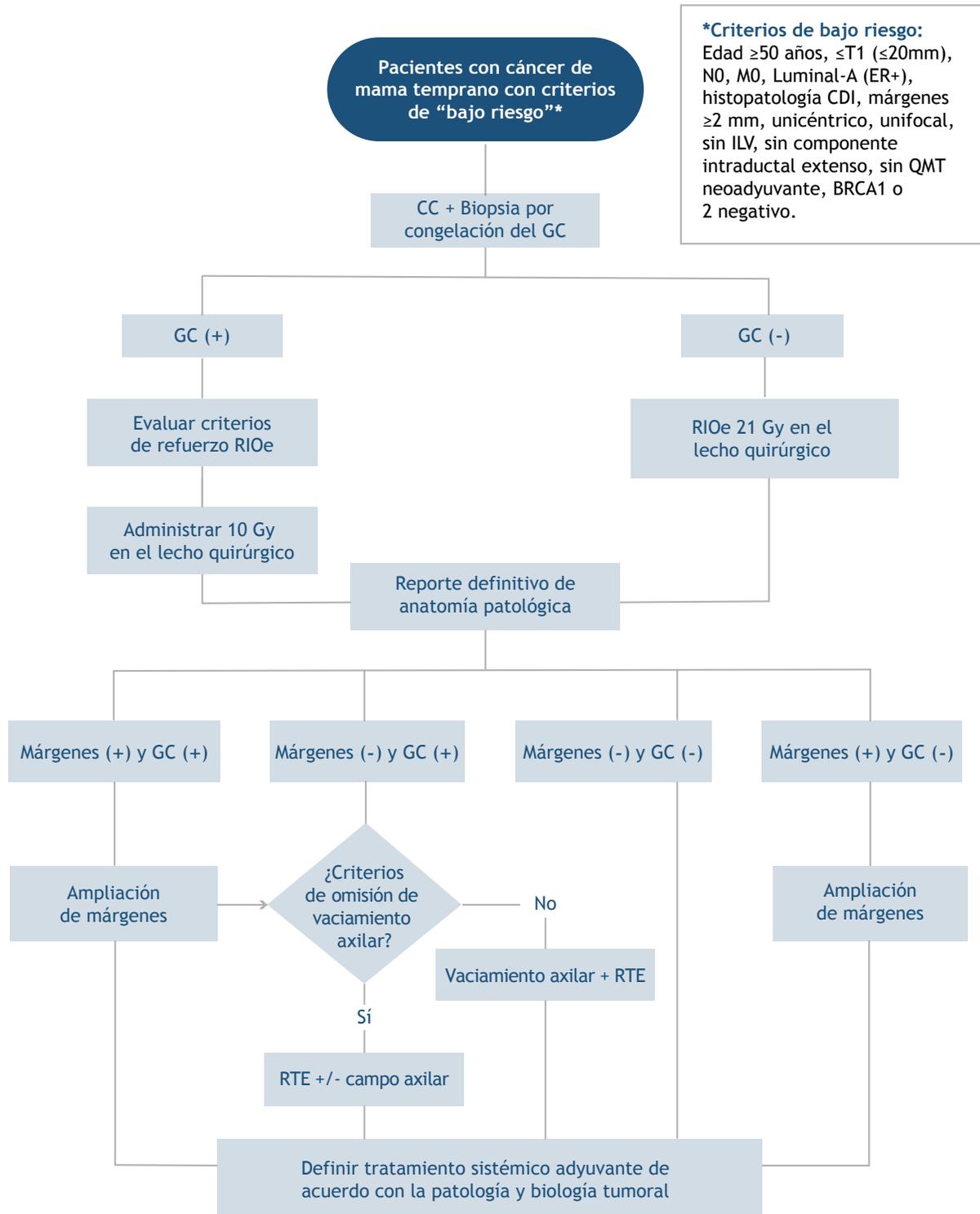
entre estas dos cohortes. Los investigadores incluyeron 38 estudios (2000-2021) con 30225 participantes y el metaanálisis no comparativo demostró la excelente eficacia oncológica a cinco años en pacientes con cáncer de mama temprano que se sometieron a CC combinada con RIO única de 21 Gy vs. una RTE de 45-50 Gy más un refuerzo de 10-16 Gy. Los promedios ponderados a cinco años de SLRL fueron de 96,3%, de supervivencia libre de metástasis a distancia (SLMD) de 96,6% y de SG en la cohorte de RIO de 94,1%, resultados similares a los de RTE. Además, no hubo diferencias estadísticamente significativas en las tasas de complicaciones generales o alguna toxicidad mayor entre los dos tratamientos; no obstante, algunas mujeres después de RT de toda la mama presentaron atrofia mamaria, hiperpigmentación y otros cambios cutáneos (19). Por el contrario, la calidad de vida de las pacientes y la economía de los recursos del sistema sanitario se optimizaron con la introducción de la RIO, que si bien hubo diferencias en la SLRL entre los dos tratamientos a favor de la RTE, se pone de manifiesto la heterogeneidad de los estudios, muchos de ellos retrospectivos, y la necesidad de una adecuada selección de pacientes que van a ser llevadas a RIO. Por último, no se demostraron diferencias significativas en términos de SLMD o SG.

Conducta adoptada por la Unidad Funcional de Seno y Tejidos Blandos y el Grupo Área de Oncología Radioterápica del INC (figura 1)

1. Se adoptaron las indicaciones de la guía actualizada *ESTRO/ACROP*: pacientes con edad igual o mayor a 50 años, con tumores de estado clínico I (T1N0 M0), grado histológico 1/2, histología ductal, luminal A, sin invasión linfovascular, con márgenes mayores o iguales a 2 mm de acuerdo con el criterio intraoperatorio del cirujano, unicéntricos, unifocales, sin componentes intraductales extensos, que no hayan recibido quimioterapia preoperatoria y que cumplan con los criterios de cirugía conservadora por el servicio tratante (20-21).
2. Pacientes con dificultades para acceder al tratamiento completo con RTE (no adherencia, dificultades de acceso).

3. Se realizará biopsia por congelación del ganglio centinela (GC).
4. Si el resultado de la biopsia por congelación del GC es positiva, se administrará un refuerzo con RIOe de 10 Gy en el lecho quirúrgico.
5. En el caso de tener biopsia negativa por congelación del GC, se administrará una dosis definitiva con RIOe de 21 Gy en el lecho quirúrgico.
6. Con un reporte definitivo de patología de la pieza quirúrgica que muestre bordes positivos o GC positivo, se realizará la ampliación de los márgenes y la evaluación de los criterios de omisión de vaciamiento axilar; aunque, de estar presentes, se realizará RTE con consideración de campo axilar o en caso contrario se realizará vaciamiento axilar.
7. Se definirá el tratamiento sistémico adyuvante de acuerdo con el reporte definitivo de patología y según la biología tumoral.

En la [figura 1](#) se describen los criterios de selección de las pacientes candidatas al tratamiento con RIOe y el enfoque terapéutico según el escenario clínico-patológico específico.



*Criterios para omisión de vaciamiento axilar: hasta 2 ganglios centinela positivos para metástasis con extensión extracapsular menor o igual a 2 mm.

BRCA 1 o 2: breast cancer gen; CC: cirugía conservadora; CDI: carcinoma ductal *in situ*; ER+: estrógeno receptor positivo; GC: ganglio centinela; Gy: gray, unidad de radiación; ILV: invasión linfovascular; QMT: quimioterapia; RTOE: radioterapia intraoperatoria con electrones; RTE: radioterapia externa

Figura 1. Criterios de selección de pacientes para RTOE en el INC

Limitaciones

Las limitaciones de este artículo son principalmente dos: primero, la poca disponibilidad de evidencia de nivel uno, ya que en la búsqueda de la literatura se encontraron únicamente dos ensayos clínicos de fase III y, segundo, las limitaciones tecnológicas por la poca disponibilidad de equipos de RIOe, no solo en Colombia sino en el mundo, lo que ha limitado que los estudios sobre RIO no sean aplicados ampliamente en la práctica clínica.

Referencias

1. Cancer today. Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2022 [citado 2022 nov. 20]. IARC. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/home>
2. Union for International Cancer Control. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th edition [citado 2022 nov. 20]. UICC. Disponible en: <https://www.uicc.org/resources/tnm-classification-malignant-tumours-8th-edition>
3. Ministerio de Salud y Protección Social; Colciencias; Instituto Nacional de Cancerología Empresa Social del Estado; Fedesalud. Guía de Práctica Clínica (GPC) para la detección temprana, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama. Colombia: Sistema de Seguridad Social; 2013. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/1/Gu%C3%ADa%20de%20Pr%C3%A1ctica%20Cl%C3%ADnica%20de%20Cancer%20de%20Mama%20versi%C3%B3n%20completa.pdf>
4. Fisher B, Redmond C, Poisson R, Margolese R, Wolmark N, Wickerham L, *et al.* Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med.* 1989;320(13):822-8. <http://dx.doi.org/10.1056/nejm198903303201302>
5. Fisher B, Redmond C, Fisher E, Bauer M, Wolmark N, Wickerham L, *et al.* Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med.* 1985;312(11):674-81. <http://dx.doi.org/10.1056/nejm198503143121102>
6. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, *et al.* Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24(supl. 6):V8-30. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv298>
7. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, *et al.* Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347:1227-32. <https://doi.org/10.1056/nejmoa020989>
8. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, Banfi A, Clemente C, De Lena M, *et al.* Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med.* 1981;305:6-11. <https://doi.org/10.1056/nejm198107023050102>
9. White J, Halberg F, Rabinovitch R, Green S, Haffty B, Solin L, *et al.* American College of Radiology appropriateness criteria on conservative surgery and radiation: stages I and II breast carcinoma. *J Am Coll Radiol.* 2008;5(6):701-13. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2008.02.026>
10. Wthas W, Adams-Cameron M, Hunt W, Amir-Fazli A, Key C. Travel distance to radiation therapy and receipt of radiotherapy following breast-conserving surgery. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(3):269-71. PMID: 10655446.
11. Esposito E, Anninga B, Harris S, Capasso I, D'Aiuto M, Rinaldo M, *et al.* Intraoperative radiotherapy in early breast cancer. *Br J Surg.* 2015;102(6):599-610. <https://doi.org/10.1002/bjs.9781>
12. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005;366(9503):2087-106. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)67887-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)67887-7)
13. Yang S, Yang K, Li Y, Zhang Y, He X, Song A, *et al.* Breast conservation therapy for stage I or stage II breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol.* 2008;19(6):1039-44. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm573>
14. Silverstein M, Fastner G, Maluta S, Reitsamer R, Goer D, Vicini F, *et al.* Intraoperative radiation therapy: a critical analysis of the ELIOT and TARGIT trials. Part 1-ELIOT. *Ann Surg Oncol.* 2014;21:3787-92. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3998-6>
15. Calvo F, Sole C, Herranz R, Lopez-Bote M, Pascau J, Santos A, *et al.* Intraoperative radiotherapy with electrons: fundamentals, results, and innovation. *E Cancer.* 2013;7:339. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2013.339>
16. Shah C, Badiyan S, Khwaja S, Shah H, Chitalia A, Nanavati A, *et al.* Evaluating radiotherapy options in breast cancer: does intraoperative radiotherapy represent the most cost-efficient option? *Clin Breast Cancer.* 2014;14(2):141-6. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2013.10.005>
17. Silverstein M, Fastner G, Maluta S, Reitsamer R, Goer D, Vicini F, *et al.* Intraoperative radiation therapy: a critical analysis of the ELIOT and TARGIT trials. Part 2-TARGIT. *Ann Surg Oncol.* 2014;21:3793-9. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3999-5>
18. Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, Viale G, Rotmensz N, Sangalli C, *et al.* Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(13):1269-77. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(13\)70497-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(13)70497-2)
19. Vaidya J, Wenz F, Bulsara M, Tobias J, Joseph D, Keshtgar M, *et al.* Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet.* 2014;383(9917):603-13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61950-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61950-9)
20. Correa C, Harris E, Leonardi M, Smith B, Taghian A, Thompson A, *et al.* Accelerated partial breast irradiation: executive summary for the update of an ASTRO evidence-based consensus statement. *Pract Radiat Oncol.* 2017;7(2):73-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.prro.2016.09.007>

21. Fastner G, Gaisberger C, Kaiser J, Scherer P, Ciabattini A, Petoukhova A, *et al.* ESTRO IORT Task Force/ACROP recommendations for intraoperative radiation therapy with electrons (IOERT) in breast cancer. *Radiother Oncol.* 2020;149:150-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2020.04.059>
22. Hanna G, Kirby A. Intraoperative radiotherapy in early stage breast cancer: potential indications and evidence to date. *Br J Radiol.* 2015;88(1049):20140686. <http://dx.doi.org/10.1259/bjr.20140686>
23. Shah C, Khan A, Arthur D, Fernandez E, Martinez A, Vicini F. Intraoperative radiation therapy in breast cancer: not ready for prime time. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(2):351-3. <https://doi.org/10.1245/s10434-013-3291-0>
24. Fisher E, Anderson S, Redmond C, Fisher B. Ipsilateral breast tumor recurrence and survival following lumpectomy and irradiation: pathological findings from NSABP protocol B-06. *Semin Surg Oncol.* 1992; 8(3):161-6. PMID: 1496227.
25. Vicini F, Kestin L, Goldstein N. Defining the clinical target volume for patients with early-stage breast cancer treated with lumpectomy and accelerated partial breast irradiation: a pathologic analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60(3):722-30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.04.012>
26. Sakai T, Nishimura S, Ogiya A, Tanabe M, Kimura K, Morizono H, *et al.* Four types of Ipsilateral Breast Tumor Recurrence (IBTR) after breast-conserving surgery: classification of IBTR based on precise pathological examination. *Pathol Int.* 2015;65(3):113-8. <http://dx.doi.org/10.1111/pin.12253>
27. Coombs N, Coombs J, Vaidya U, Singer J, Bulsara M, Tobias J, *et al.* Environmental and social benefits of the targeted intraoperative radiotherapy for breast cancer: data from UK TARGIT-A trial centres and two UK NHS hospitals offering TARGIT IORT. *BMJ Open.* 2016;6(5):e010703. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010703>
28. Holmes D. Intraoperative radiotherapy of the breast for early-stage breast cancer: ready for primetime. *Breast J.* 2015;21(2):181-4. <https://doi.org/10.1111/tbj.12375>
29. Vaidya J, Bulsara M, Saunders C, Flyger H, Tobias J, Corica T, *et al.* Effect of delayed targeted intraoperative radiotherapy vs whole-breast radiotherapy on local recurrence and survival: long-term results from the TARGIT-A randomized clinical trial in early breast cancer. *JAMA Oncol.* 2020;6(7):e200249. <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.0249>
30. 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):e145-52. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.03.013>
31. VanderWalde NA, Jones EL, Kimple RJ, Moore DT, Klauber-DeMore N, Sartor CI, *et al.* Phase 2 study of pre-excision single-dose intraoperative radiation therapy for early-stage breast cancers: Six-year update with application of the ASTRO accelerated partial breast irradiation consensus statement criteria. *Cancer.* 2013;119(9):1736-43. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.27915>
32. Lemanski C, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Ailleres N, Pastant A, Rouanet P, *et al.* Electrons for intraoperative radiotherapy in selected breast-cancer patients: late results of the Montpellier phase II trial. *Radiat Oncol.* 2013;8(1). <http://dx.doi.org/10.1186/1748-717x-8-191>
33. Philippson C, Simon S, Vandekerkhove C, Hertens D, Veys I, Noterman D, *et al.* Early invasive cancer and partial intraoperative electron radiation therapy of the breast: experience of the Jules Bordet Institute. *Int J Breast Cancer.* 2014;2014:1-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/627352>
34. Abdallah Hanna SA, Dornellas de Barros ACS, Martins de Andrade FE, Barbosa Bevilacqua JL, Morales Piato JR, Lopes Pelosi E, *et al.* Intraoperative radiation therapy in early breast cancer using a linear accelerator outside of the operative suite: An "image-guided" approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;89(5):1015-23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.04.038>
35. Cedolini C, Bertozzi S, Seriau L, Londero AP, Concina S, Moretti E, *et al.* Feasibility of conservative breast surgery and intraoperative radiation therapy for early breast cancer: A single-center, open, non-randomized, prospective pilot study. *Oncol Rep.* 2014;31(4):1539-46. <http://dx.doi.org/10.3892/or.2014.3018>
36. Wang X, Liu J, Wang W, Feng Q, Wang X. Clinical analysis of intraoperative radiotherapy during breast-conserving surgery of early breast cancer in the Chinese Han population. *Oncotarget.* 2015;6(40):43120-6. <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.5716>
37. Kawamura M, Itoh Y, Sawaki M, Kikumori T, Tsunoda N, Kamomae T, *et al.* A phase I/II trial of intraoperative breast radiotherapy in an Asian population: 5-year results of local control and cosmetic outcome. *Radiat Oncol.* 2015;10(1). <http://dx.doi.org/10.1186/s13014-015-0469-6>
38. Zhang L, Zhou Z, Mei X, Yang Z, Ma J, Chen X, *et al.* Intraoperative radiotherapy versus whole-breast external beam radiotherapy in early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Medicine.* 2015;94(27):e1143. <http://dx.doi.org/10.1097/md.0000000000001143>
39. Harness J, Davies K, Via C, Brooks E, Zambelli-Weiner A, Shah C, *et al.* Meta-analysis of local invasive breast cancer recurrence after electron intraoperative radiotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2018;25:137-47. <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-017-6130-x>
40. Shah C, Badiyan S, Khwaja S, Shah H, Chitalia A, Nanavati A, *et al.* Evaluating radiotherapy options in breast cancer: dose intraoperative radiotherapy represents the most cost-effective option? *Clin Breast Cancer.* 2014;14(2):141-6. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2013.10.005>
41. He L, Zhou J, Qi Y, He D, Yuan C, Chang H, *et al.* Comparison of the oncological efficacy between intraoperative radiotherapy with whole-breast irradiation for early breast cancer: a meta-analysis. *Front Oncol.* 2021;11:759903. <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2021.759903>