

Radioterapia intraoperatoria de la mama con intrabeam, experiencia de la Unidad de Mastología del Hospital Italiano de Buenos Aires

Carola Allemand¹, Ma. Belén Iriarte¹, Federico Diaz^{1,2}, Augusto Alva^{1,2}, Florencia Calvo¹, Claudio Lorusso¹, Ana Valerio¹, Victoria Taboada¹, Roberto Orti¹, Alejandra Wernicke, Francisco Corrao¹.

RESUMEN

Objetivo

La radioterapia intraoperatoria (IORT) es la radioterapia que se administra directamente al lecho tumoral. Existen varias modalidades de IORT. La empleada en nuestro centro es la que utiliza el dispositivo Intrabeam, el cual a través de rayos X de baja energía y un aplicador esférico que se adapta al lecho tumoral, permite la administración de la radiación a los tejidos con mayor riesgo de recidiva. Presentamos nuestra experiencia inicial de IORT con el dispositivo Intrabeam.

Material y método

Se seleccionaron 51 pacientes con cáncer de mama para IORT con Intrabeam® según protocolo TARGIT-A, desde febrero 2021 hasta mayo 2022. Las indicaciones fueron: pacientes mayores a 45 años, con tumores unifocales, < 3 cm de diámetro, luminales A o B, con axila clínica e imagenológicamente negativa. También se incluyen pacientes con carcinoma intraductal, de bajo grado o de grado intermedio.

1 Unidad de Mastología del Hospital Italiano de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

2Servicio de Oncología Radiante de Mevaterapia. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correo electrónico:
carola.allemand@hospitalitaliano.org.ar

Resultados

La edad media fue de 66 años. Según el examen histológico definitivo, el tamaño tumoral promedio fue de 11.9 mm, con 95% de las pacientes con tumores menores a 2 cm. El 82.3% de nuestras pacientes completaron su tratamiento radiante sólo con la radioterapia intraoperatoria, pero en 9 casos (17.6%) fue necesario agregar radioterapia externa del volumen mamario. 10 pacientes (25.6%) tuvieron complicaciones, 2 casos fueron seromas que precisaron varias aspiraciones para su resolución. El resultado estético es muy bueno.

Conclusiones

La IORT con Intrabeam es una alternativa segura y bien tolerada frente a la radioterapia externa en pacientes seleccionadas, con un buen resultado estético a corto plazo.

Palabras Clave

Cáncer de mama en estadios iniciales, Radioterapia intraoperatoria, IORT, TARGIT, Intrabeam®

ABSTRACT

Objective

Intraoperative radiation therapy (IORT) is a radiation therapy delivered directly to the tumor bed. There are several modalities of IORT. The one used in our center is the one that uses the Intrabeam device, which through low-energy X-rays and a spherical applicator that adapts to the tumor bed, allows the administration of radiation to the tissues with the highest risk of recurrence. We present our initial experience with the Intrabeam device at our center.

Material and method

From February 2021 to May 2022, 51 patients with breast cancer were selected for IORT with Intrabeam® according to the TARGIT-A protocol.

The indications were: patients older than 45 years, with unifocal tumors, < 3 cm in diameter, luminal A or B, with negative clinical and imaging axilla. Patients with intraductal, low-grade or intermediate-grade carcinoma were also included.

Results

The mean age was 66 years. According to the definitive histological examination, the average tumor size was 11.9 mm, 95% of the patients with tumors smaller than 2 cm. 82.3% of our patients completed their radiant treatment with intraoperative radiotherapy alone, but in 9 cases (17.6%) it was necessary to add external radiotherapy of the breast volume. 10 patients (25.6%) had complications, 2 cases were seromas that required several aspirations for their resolution. The aesthetic result is very good.

Conclusions

IORT with Intrabeam is a safe and well tolerated alternative versus external radiotherapy in selected patients and provides a good short-term aesthetic result.

Key words

Early breast cancer. Intraoperative radiotherapy. IORT. TARGIT. Intrabeam

INTRODUCCIÓN

La radioterapia es un pilar básico del tratamiento del cáncer de mama, siendo la principal indicación de radioterapia en todo el mundo.^{1,18} Es sabido que reduce el riesgo de recaída locorregional y a distancia, así como también el riesgo de muerte por cáncer.¹ Muchos estudios no han logrado identificar un subgrupo de pacientes en los que la radioterapia se pueda evitar por completo, y aún no está claro si la irradiación de toda la mama es necesaria en todas o en un subgrupo de pacientes.^{6,7,8}

El esquema estándar de administración de rayos ha sido reemplazado por esquemas de hipofraccionamiento. Para muchas pacientes esto puede ser aún un inconveniente, ya que acudir de forma diaria al centro de Radioterapia a recibir el tratamiento puede resultar engorroso. Dado que el 90% de las recidivas ocurren en el lecho de la cirugía, en los últimos años se ha planteado la irradiación del lecho quirúrgico.² En este contexto, la radioterapia intraoperatoria (IORT - por sus siglas en inglés), es la radioterapia que se administra directamente al lecho tumoral. Son múltiples los beneficios de esta técnica de irradiación. En primer lugar, la radioterapia se realiza en el lecho quirúrgico visualizado en forma directa, a diferencia de la radioterapia externa en donde se delimita el lecho quirúrgico por medio de clips. En segundo lugar, se optimiza la protección de los tejidos sanos al irradiar parcialmente el volumen mamario, minimizando la dosis en el resto de la mama, piel, corazón y pulmón.³ De esta forma, presenta menor toxicidad aguda y crónica, con mejores resultados cosméticos.³ Finalmente, la paciente realiza el tratamiento conservador completo, cirugía y radioterapia, en un solo día con el máximo beneficio psicológico, físico y social.

Existen varias modalidades de IORT, siendo las más extendidas la terapia con electrones y la terapia de rayos X de baja energía.^{4,9} Dentro de esta última, la empleada en nuestro hospital es la que utiliza el dispositivo Intrabeam, el cual proporciona una fuente de rayos X, a través de un aplicador esférico, que se adapta al lecho tumoral. Después de colocar el aplicador del tamaño adecuado, la radiación se administra durante 17 a 35 min para dirigirse a los tejidos con mayor riesgo de recidiva. La superficie del lecho del tumor recibe 20 Gy, que se atenúan a 5 - 7 Gy a 1 cm de profundidad.²

OBJETIVO

El objetivo primario de este estudio es mostrar nuestra experiencia inicial de IORT con Intrabeam para el tratamiento del cáncer de mama temprano.

El objetivo secundario es mostrar los resultados obtenidos hasta el momento.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional descriptivo y retrospectivo, que se llevará a cabo con las pacientes tratadas y seguidas en la Unidad de Mastología del Hospital Italiano de Buenos Aires. Se evaluaron 51 pacientes que fueron candidatas a radioterapia intraoperatoria con Intrabeam (siguiendo el protocolo del estudio TARGIT - A5) desde febrero 2021 hasta mayo 2022.

RESULTADOS

Procedimiento del IORT

Asesoramiento preoperatorio

La radioterapia intraoperatoria para el tratamiento del cáncer de mama es actualmente una alternativa muy atractiva para pacientes correctamente seleccionadas. La evaluación de cada paciente en particular juega un papel fundamental en la planificación estratégica y por consiguiente, en los resultados.

La selección preoperatoria implica explicarle a la paciente en qué consiste la IORT y cuáles son sus alcances, los beneficios, los riesgos y otras alternativas disponibles. Es fundamental advertir acerca de hallazgos patológicos inesperados y desfavorables, como márgenes comprometidos o axila positiva en el estudio diferido, que obliguen a más tratamientos. La paciente que decide realizar la radioterapia intraoperatoria debe aceptar el riesgo de requerir, a posteriori, radioterapia externa o una segunda cirugía.

Tabla 1.

Edad (años)	
< 50 años	2 (4%)
50 - 59	13 (25.4%)
60 - 69	14 (27.4%)
70 - 79	18 (35.2%)
> 80	5 (8%)
Tamaño tumoral clínico (cm)	
< 2	50 (98%)
> 2	1 (2%)
Tamaño tumoral histológico (pT)	
pTis	2 (4%)
pT1a	8 (15.5%)
pT1b	12 (23.5%)
pT1c	27 (53%)
pT2	2 (4%)
Grado tumoral	
1	23 (45%)
2	26 (51%)
3	2 (4%)
Diámetro aplicador (cm)	
2,5	2 (3.9%)
3	5 (9.8%)
3,5	29 (57%)
4	11 (23.5%)
4,5	3 (5.88%)
Nro de retomas	
0	9 (17.5%)
1	15 (29.4%)
2	13 (25.1%)
3	9 (17.5%)
4	4 (7.5%)
6	1 (1.5%)
7	1 (1.5%)
Edad (años)	
< 50 años	2 (4%)
50 - 59	13 (25.4%)
60 - 69	14 (27.4%)
70 - 79	18 (35.2%)
> 80	5 (8%)
Tamaño tumoral clínico (cm)	
< 2	50 (98%)
> 2	1 (2%)

Selección adecuada de las pacientes

No todas las pacientes con cáncer de mama son candidatas a IORT. Se utilizan los criterios de selección que fueron publicados por la Sociedad Americana de Radioterapia (ASTRO) para la irradiación parcial de la mama.

Las pacientes que se consideran candidatas a IORT son evaluadas por un especialista en Mastología, que realiza el examen físico y evalúa las imágenes, tanto mamografía como ecografía. La utilización de resonancia magnética mamaria es opcional. Es obligatorio la evaluación histológica de la lesión, conociendo el subtipo histológico y los marcadores moleculares. Los tumores candidatos a IORT deben ser unifocales, menores a 3 cm de diámetro, de histología favorable (hormonodependientes - RH positivos y Her negativo), con axila clínica e imagenológicamente negativa. También se incluyen pacientes con carcinoma intraductal, de bajo grado o de grado intermedio.

Los criterios de exclusión son tumores multicéntricos o multifocales, mutaciones BRCA y tratamientos neoadyuvantes.

Se realiza evaluación de ganglio centinela en todas las pacientes con carcinoma invasor en forma diferida.

Las pacientes seleccionadas para IORT también son evaluadas por especialistas en Radioterapia. Todas las pacientes firmaron el consentimiento informado para la realización de este tipo de tratamiento.

Tamaño tumoral (pT)	
pTis	2 (4%)
pT1a	8 (15.5%)
pT1b	12 (23.5%)
pT1c	27 (53%)
pT2	2 (4%)
Grado Histológico	
1	23 (45%)
2	26 (51%)
3	2 (4%)
Tipo Histológico	
carcinomas ductales invasores tipo NOS.	35 (68.6%)
carcinoma lobulillar infiltrante	5 (9.8%)
otros	5 (9,8%)
CDIS	2 (4%)

Pasos IORT - intraoperatorio

Desde el momento que comenzamos a realizar radioterapia intraoperatoria, se armó un protocolo de actuación y técnica quirúrgica, que implica los siguientes pasos:

1. Ingreso de la paciente a quirófano. Anestesia general con intubación orotraqueal.

2. En el antequirófano, el equipo de Física Médica de Radioterapia efectúa las calibraciones necesarias en la consola del sistema Intrabeam.

3. El equipo quirúrgico comienza con la cuadrantectomía de la lesión, procurando lograr una extirpación completa y con márgenes libres. En caso de lesiones palpables, se realizan marcaciones en la pieza quirúrgica con suturas en dos sitios distintos (correcta orientación de la pieza). En caso de lesiones no palpables o microcalcificaciones, realizamos marcación con clips metálicos en la pieza quirúrgica y mamografía intraoperatoria de la lesión, en las dos incidencias (frente y perfil).

4. Realizando una incisión a nivel axilar, realizamos la biopsia del ganglio centinela (incisión distinta a la cuadrantectomía), utilizando tecnecio 99 o azul patente al 1% (en aquellos casos en los cuales falló la migración del tecnecio hacia la axila).

Figura 1. Dispositivo Intrabeam.



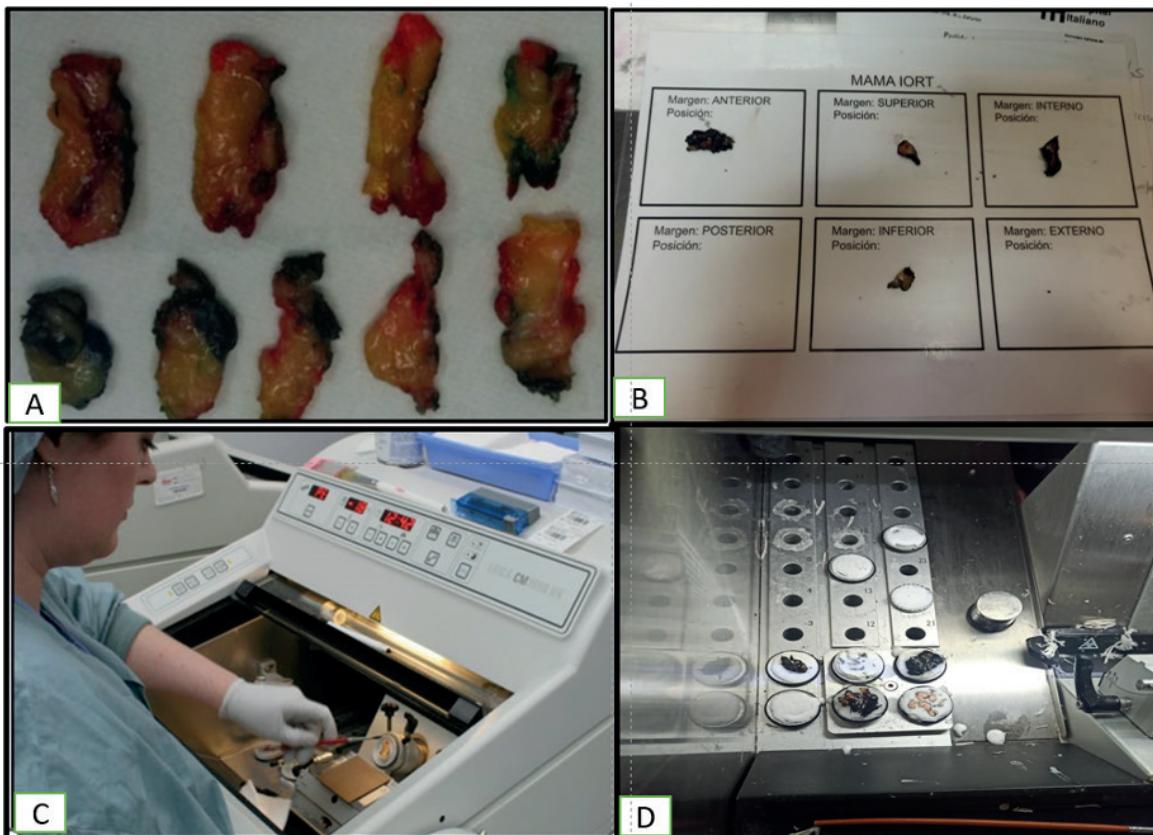
5. Comprobación radiológica y patológica de los márgenes de la pieza quirúrgica.

La mamografía intraoperatoria nos orienta para ver la ubicación de la lesión y si es necesario ampliar márgenes antes de enviar la pieza a congelación.

En el cuarto de congelación de anatomía patológica se comienza a procesar la pieza quirúrgica. En primer lugar, se mide y se orienta la mama y se pinta con tinta china. Se realizan cortes paralelos para ubicar el nódulo, midiendo el tamaño del mismo y la distancia macroscópica al margen más cercano. Si se encuentra a menos de 0,2 cm, se da aviso al cirujano para que amplíe dicho margen. Se realizan cortes en el criostato de todos los márgenes que se encuentren a más de 0,3 cm. Se constata al microscopio que el margen sea negativo (ausencia de lesión invasora y de CDIS).

En caso de ser necesario la ampliación de un margen, se da aviso a equipo quirúrgico, quienes realizan la misma. Las ampliaciones deben ser medidas y se deben pintar con tinta china en el lado opuesto al referenciado con hilo (lecho). Una vez que se constata que todos los márgenes son negativos se completa la ficha de congelación.

Figura 2.



Estudio intraoperatorio en IORT. A y B: Se seleccionan los márgenes quirúrgicos para procesar, los mismos deben estar pintados con tinta china y referenciados. C y D: Se realizan cortes por congelación en criostato.

Figura 3.

Fuente de rayos X cubierta con funda estéril. Se moviliza hacia la mesa quirúrfano.

Figura 4.

Se coloca una gasa húmeda bajo la piel de todo el perímetro de la incisión para asegurar la preservación cutánea frente a la irradiación.

6. El radioterapeuta ingresa al campo quirúrgico para evaluar el tamaño del lecho tumoral y decidir el diámetro del aplicador a utilizar. La radioterapia intraoperatoria se administra utilizando aplicadores esféricos de estado sólido, multiusos, de rangos de tamaño de 1,5 a 5 cm de diámetro. El tiempo de tratamiento suele ser de 20 a 35 minutos, según el tamaño del aplicador utilizado.

Se realiza una sutura continua tipo jareta con Prolene 0 en el parénquima para aproximar las paredes de la cavidad de la cuadrantectomía al aplicador esférico.

7. Mientras tanto, se prepara la fuente de rayos X con una funda estéril (figura 3) y se ajusta el aplicador estéril a la fuente que se encuentra en la terminal del soporte. Se moviliza hacia la mesa quirúrgica.

8. Colocación del aplicador esférico estéril en el interior de la cavidad. Se puede ajustar al lecho tumoral mediante el movimiento del brazo articulado del dispositivo Intra-beam.

9. Se ajusta la jareta sobre el aplicador y se coloca una gasa húmeda bajo la piel de todo el perímetro de la incisión para alejarla del área de irradiación (figura 4).

10. Movilización de todo el personal fuera del quirófano. El personal de Anestesiología y Radiofísica observan a través de la puerta del quirófano la consola del dispositivo y los monitores de control del paciente (figura 5).

11. Una vez que las puertas de acceso al quirófano se encuentran bloqueadas, comienza la radioterapia intraoperatoria.

12. Cumplidos los minutos necesarios, ajustados al tamaño del aplicador empleado, se da por finalizada la radioterapia intraoperatoria.

13. Liberación de la jareta para la extracción del aplicador y retirada del dispositivo, bajo el control del equipo de Oncología Radioterápica y Física Médica.

Figura 4.



Finalizada la colocación del sistema Intrabeam, todo el personal se retira del quirófano para dar inicio a la radioterapia intraoperatoria.

14. Revisión de hemostasia. Cierre del lecho quirúrgico. Finalización de la cirugía.

Resultados y características clinicopatológicas de las pacientes

Las características clínico - patológicas de las pacientes están incluidas en la tabla 1.

El rango etario de las pacientes seleccionadas para IORT fue entre 48 - 84 años, siendo la edad promedio 66 años.

Con respecto al estadio clínico, 24 pacientes (47%) tenían lesiones palpables, mientras que 27 (53%) tenían tumores no palpables.

Según el examen histológico definitivo, el tamaño tumoral promedio por anatomía patológica fue de 11.9 mm (con un rango entre 0 - pacientes que quedaron sin enfermedad post biopsia - y 25 mm). Casi el 95% de las pacientes tenían tumores menores a 2 cm.

En cuanto al tipo histológico, predominaron los carcinomas ductales invasores tipo NOS (35 pacientes - 68,6%). Se incluyeron además 4 pacientes con carcinoma lobulillar infiltrante (7,8%), 5 carcinomas tubulares (9,8%), 2 intraductales (4%), 2 papilares (4%) y 3 ductolobulillares (5,8%).

En lo que respecta a las características histológicas, la mayoría de las pacientes tenían tumores con grado histológico I o II. En 1 solo caso se identificó componente intraductal extenso. 3 pacientes tenían invasión linfovascular.

El perfil según inmunohistoquímica fue luminal A en 35 pacientes (71%), luminal B por RH discordantes en 4 pacientes (8%) y luminal B por Ki 67 > 20% en 10 pacientes (20%) y 1 triple positivo (2%). Los dos casos de CDIS realizados tenían receptores hormonales positivos.

La media de tiempo quirúrgico fue de 139 minutos (con un rango variable desde 90 hasta 244 minutos). El tiempo de radioterapia intraoperatoria varía dependiendo del tamaño del aplicador empleado. En 29 pacientes (57%) se utilizaron aplicadores de 3,5 cm, con 17 minutos de irradiación.

Una de los puntos a evaluar fue la cantidad de retomas que se realizaron durante la cirugía. El promedio fue entre 1 y 2 retomas por cirugía (54,5%). En una sola oportunidad se realizaron 6 y 7 retomas del sitio quirúrgico, que fue en un caso de carcinoma lobulillar y en otro caso con componente intraductal.

No fue necesario reintervenir a ninguna paciente.

En todas las pacientes se realizó ecografía axilar previa a la cirugía. Sin embargo, un 15% de las pacientes tenían axila positiva en el examen diferido. En aquellos casos que se hallaron características adversas imprevistas en la evaluación definitiva por Anatomía Patológica, se agregó radioterapia externa convencional al volumen mamario (y cuando fue indicado también axilar), funcionando la IORT como boost sobre el lecho tumoral. En nuestra casuística, el 82,3% de las pacientes completaron su tratamiento radiante sólo con la radioterapia intraoperatoria, pero en 9 casos (17,6%) fue necesario agregar radioterapia externa del volumen mamario. En las 8 pacientes previamente mencionadas con compromiso de la axila y en 1 paciente por compromiso unifocal (de 1 mm) del margen para CDIS.

Las pacientes que realizaron radioterapia externa debido a factores de riesgo completaron la misma de acuerdo al protocolo START. Se empleó un esquema de radioterapia hipofraccionada del volumen mamario. La dosis final prescrita fue 40,05 Gy con una dosis diaria de 2,67 Gy. En aquellas pacientes donde se prescribió la axila - SCV, la dosis administrada fue de 50 Gy con fraccionamiento 2 Gy/d. La técnica utilizada fue tridimensional conformada. El tiempo de inicio de la radioterapia externa fue a las 3 semanas de la cirugía en aquellas pacientes que no realizaron quimioterapia.

Las pacientes con indicación recibieron quimioterapia (según el protocolo de nuestro hospital), y la radioterapia adyuvante tras la quimioterapia. Posteriormente, todas las pacientes iniciaron hormonoterapia. El 58,5% de las pacientes comenzó con tamoxifeno, el 39,3% con anastrozol y sólo un 1,9% con letrozole.

Hasta el momento, no ha habido ninguna recidiva locorregional ni a distancia, aunque el tiempo de seguimiento es corto para evaluar estos parámetros.

El procedimiento es muy bien tolerado. 10 pacientes (25,6%) tuvieron un seroma en la herida quirúrgica que requirió aspiración para su resolución. El resultado estético es muy bueno.

DISCUSIÓN

La IORT en estadios iniciales del cáncer de mama resulta actualmente una alternativa atractiva en pacientes seleccionadas. Se administra durante la cirugía y permite reducir a una única sesión el periodo de tratamiento radioterápico, evitándose los desplazamientos diarios durante semanas a los centros de referencia.^{10,11,12,13,14} Por otra parte, descarga el trabajo y disminuye las listas de espera para tratamiento radioterápico externo del cáncer de mama, que supone más del 30% de la actividad de los servicios de Oncología Radiante.¹⁵

Los estudios sobre IORT en cáncer de mama con mayor evidencia científica son 2 ensayos clínicos: el estudio TARGIT-A^{5,16}, que utiliza el dispositivo Intrabeam®, y el estudio ELIOT¹⁷, que usa radiación con electrones.

En nuestro hospital, se inició la IORT con el dispositivo Intrabeam® para el cáncer de mama precoz considerándose candidatas a este tratamiento las pacientes que cumplían el protocolo del estudio TARGIT-A. De las 51 pacientes consideradas candidatas para IORT, el tratamiento fue suficiente en 42 pacientes (82,3%), lo cual indica que prácticamente a un gran porcentaje de este tipo de pacientes se les puede aplicar el tratamiento sin problemas.

Las características generales y oncológicas de las pacientes de nuestra serie son muy similares a las del estudio TARGIT-A^{5,16}, aunque existen algunas discrepancias con el estudio ELIOT¹⁷, que presenta más pacientes con factores de mal pronóstico (pacientes jóvenes, porcentaje de Ki 67 elevado, subtipo triple negativo, etc.).

En el estudio TARGIT-A existen 2 cohortes, una en la que se administra la IORT durante el acto quirúrgico y, por lo tanto, sin los resultados definitivos de AP (cohorte pre - AP definitiva), más similar a la nuestra; y otra cohorte a la que se le administra IORT tras el examen definitivo de la anatomía patológica, con reapertura de la herida quirúrgica (cohorte post - AP). En el estudio TARGIT-A en el 15,2% de las pacientes tuvieron que administrar radioterapia externa, pero en la

cohorte pre-AP ese porcentaje fue del 21,6%. En nuestra serie, el 17% de las pacientes recibieron radioterapia externa de la mama, y casi todas ellas debido a afectación de los ganglios centinela.

De este modo, 42 pacientes (82,3%) no requirieron radioterapia externa y se beneficiaron de un procedimiento que supone concluir todo el tratamiento conservador (cirugía y radioterapia) en un solo día.

En cuanto a la necesidad de rescisiones, en el estudio TARGIT-A no hubo diferencias entre el grupo que recibió IORT y el grupo que recibió radioterapia externa (7,1 vs. 9,2%).^{5,16} En nuestra serie, no se realizaron rescisiones, solo hubo una paciente con un compromiso focal (1 mm) del margen por CDIS.

En nuestro centro, no se realiza de forma rutinaria RMN mamaria prequirúrgica a las pacientes candidatas a IORT. Los criterios para la realización de RMN mamaria en pacientes con cáncer de mama son carcinoma intraductal extenso, mamas densas, pre y post quimioterapia neoadyuvante, portadoras de prótesis mamarias y falta de correlación clínico-radiológica tumoral.

La aparición de complicaciones en el grupo que recibió IORT en el estudio TARGIT-A fue de 11,5 frente al 10,6% en el grupo que recibió radioterapia externa de la mama, no existiendo diferencias significativas.¹⁶ En nuestra serie, el porcentaje de pacientes que presentaron complicaciones fue del 20%. 10 pacientes tuvieron un seroma en la herida quirúrgica que requirió aspiración para su resolución, sólo 2 de ellas con más de 3 aspiraciones. No tuvimos casos de hematoma de herida quirúrgica que requiriera drenaje en quirófano. Hasta el momento, no tuvimos casos de toxicidad aguda grave asociada a la IORT.

La gran mayoría de nuestras pacientes se encontraron satisfechas con el resultado cosmético.

CONCLUSIÓN

La radioterapia intraoperatoria con Intrabeam es una alternativa muy atractiva para pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales. Permite completar, en un solo tiempo, el tratamiento quirúrgico y radiante del cáncer de mama, evitando los desplazamientos diarios a los centros de radioterapia.

REFERENCIAS

1. Cunchillos, Fernando Domínguez, et al. "Cirugía de la mama". Arán Ediciones, 2017. ◀
2. Fernández-Carrión, María Jezabel, et al. "Radioterapia intraoperatoria de la mama con Intrabeam: experiencia inicial en nuestro centro." *Revista de Senología y Patología Mamaria* 29.4 (2016): 163-169. ◀
3. Harris, Eleanor ER, and William Small Jr. "Intraoperative radiotherapy for breast cancer." *Frontiers in oncology* 7 (2017): 317. ◀
4. Holmes, Dennis R. "Intraoperative Radiotherapy of the Breast for Early Stage Breast Cancer: Ready for Primetime." *The Breast Journal* 21.2 (2015): 181-184. ◀
5. Vaidya, Jayant S., et al. "Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial." *The Lancet* 376.9735 (2010): 91-102. ◀ ◀
6. Fisher B, Bryant J, Dignam JJ, et al. Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4141-49. ◀
7. Fyles AW, McCreedy DR, Manchul LA, et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 963-70. ◀
8. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 971-77. ◀
9. Vaidya JS, Tobias JS, Baum M, et al. Intraoperative radiotherapy for breast cancer. *Lancet Oncol* 2004; 5: 165-73. ◀
10. T.M. Tuttle, S. Jarosek, E.B. Habermann, D. Yee, J. Yuan, B.A. Virnig. Omission of radiation therapy after breast-conserving surgery in the United States: A population-based analysis of clinicopathologic factors. *Cancer*, 118 (2012), pp. 2004-2013. ◀
11. A.B. Nattinger, R.T. Kneusel, R.G. Hoffmann, M.A. Gilligan. Relationship of distance from a radiotherapy facility and initial breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst.*, 93 (2001), pp. 1344-1346. ◀
12. W.F. Athas, M. Adams-Cameron, W.C. Hunt, A. Amir-Fazli, C.R. Key. Travel distance to radiation therapy and receipt of radiotherapy following breast-conserving surgery. *J Natl Cancer Inst.*, 92 (2000), pp. 269-271 ◀
13. S. Goyal, S. Chandwani, B.G. Haffty, K. Demissie. Effect of travel distance and time to radiotherapy on likelihood of receiving mastectomy. *Ann Surg Oncol.*, 22 (2015), pp. 1095-1101 ◀
14. R.M. Kirby, A. Basit, N. Manimaran. Patient choice significantly affects mastectomy rates in the treatment of breast cancer. *Int Semin Surg Oncol.*, 5 (2008), pp. 20 ◀
15. E. Esposito, B. Anninga, I. Honey, G. Ross, D. Rainsbury, S. Laws, et al. Is IORT ready for roll-out?. *Ecancermedicalscience.*, 9 (2015), pp. 516 ◀
16. J.S. Vaidya, F. Wenz, M. Bulsara, J.S. Tobias, D.J. Joseph, M. Keshtgar, 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.*, 383 (2014), pp. 603-613 ◀ ◀
17. U. Veronesi, R. Orecchia, P. Maisonneuve, G. Viale, N. Rotmensz, C. Sangalli, et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): A randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol.*, 14 (2013), pp. 1269-1277 ◀
18. S. Darby, P. McGale, C. Correa, C. Taylor, R. Arriagada, M. Clarke, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: Meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet.*, 378 (2011), pp. 1707-1716 ◀

DEBATE

Dr. Cassab: Muchas gracias Dr. Corrao, excelente la presentación y las explicaciones de todos los pasos, felicitaciones también por la experiencia de hacerlo aquí en nuestro medio.

Dr. Azar: Primero quiero felicitarte, excelente trabajo y excelente la experiencia piloto en nuestro país con Intrabeam. Como no tenemos acceso en otros lugares a esta técnica, te pregunto si le ves algún beneficio frente a la radioterapia parcial acelerada externa, más allá de que todo lo hacés en el momento quirúrgico, alarga los tiempos quirúrgicos pero se resuelve ahí. La radioterapia parcial acelerada, que también a lo mejor en cinco días que terminaste la radioterapia, poniéndole los clips a la paciente y demás cuenta con los mismos criterios de selección.

Dr. Corrao: Eso podría ser contestado también acá por los radioterapeutas, pero en líneas generales hay un cierto confort mayor para las pacientes que hacen este tipo de tratamiento. Incluso nosotros, no le diría que estamos sorprendidos, pero encontramos cada vez más facilidades para hacer los procedimientos. Es más, empezamos con un quirófano que dijimos, este lo vamos a reservar para IORT, y tenemos un quirófano más chico que es una sala de procedimientos donde se hacen cirugías bastante más chicas y se pudo hacer un IORT sin ningún problema. No sé si el Dr. Alva, que es de mi equipo, quiere agregar algo con relación a la comparación con APBI.

Dr. Alva: Soy médico radioterapeuta de la Unidad de Mastología del Hospital Italiano. Las dos son técnicas de APBI, radiaciones parciales. La evidencia para esto nos la dan las Guías de ESPRO para hacer irradiaciones parciales. Dentro de esto, ambas son iguales de eficientes, en la radioterapia externa son, como dice la Dra. Azar, cinco días, mucho menos que la irradiación de hipofraccionamiento. Se necesita un centro de radioterapia que tenga la tecnología para poder realizar IGRT, porque la SBRT tiene que ser realizada con IGRT de la mano,

siempre. Entonces, en primer lugar esto de la disponibilidad y también de las autorizaciones. Por otra parte la APBI con el sistema Intrabeam, creemos que no hay mejor boost o mejor irradiación parcial que esta, porque también se tiene la visualización directa del lecho, entonces uno puede realizar una irradiación parcial, irradiando mucho menos volumen, mucho menos tejido sano que con radioterapia externa. Es otro de los beneficios que tenemos, que también recalco la importancia, ya que la mayoría lo hacen, que es colocar los clips en los lechos tumorales porque eso también nos sirve para las radioterapias externas.

Dr. Lehrer: Felicitaciones, muy buen trabajo. Tenía entendido que la resonancia era obligatoria para todos los procedimientos que tienen radioterapia parcial y a su vez ayuda mucho a poder determinar los márgenes, entonces la pregunta es ¿Hubo alguna correlación entre las rescisiones que han tenido que hacer y quienes hicieron o no resonancia?

Dr. Corrao: En general nos manejamos con la resonancia con los criterios que tenemos habitualmente para pedirla. El grupo de pacientes que nosotros tratamos, que son mayores de 50 años, tienen una mamografía que se lee muy bien y no le pedimos una resonancia si tenemos una buena lectura de la mamografía en líneas generales, como no lo hacemos cuando vamos a hacer un tratamiento conservador si tenemos una buena imagen ecográfica o mamográfica. Tenemos pocas rescisiones, así que obtenemos un buen correlato entre lo clínico, en caso de que lo toquemos o lo radiológico, ya sea ecográfico o mamográfico. No recurrimos de rutina a la resonancia para valorar los márgenes, si no que la tenemos para casos seleccionados. En relación con la comparación entre cómo nos va con los márgenes en IORT y en la radioterapia convencional es como poco comparable, porque tenemos un estudio muy minucioso intraoperatorio de los márgenes, que hace que la posibilidad de rescisiones sea mucho menor en este grupo, que en el grupo

que hace radioterapia no IORT y que es candidata a radioterapia externa.

Dr. Lehrer: Estas pacientes no van a recibir más que esta radioterapia parcial, por eso es que vos no sabés si van a tener otras lesiones en esa mama y tampoco en la otra mama. Mi pregunta no era comparada con la radioterapia externa si no entre pacientes que hicieron resonancia y las que no hicieron.

Dr. Corrao: Eso no lo tenemos evaluado, porque aparte, tampoco fue como randomizado, la que hizo una resonancia fue una paciente que por las características imagenológicas podía llegar a tener algo oculto en su mamografía, entonces la pedimos. Al no tener eso randomizado no tenemos en claro qué ocurrió con los márgenes de la que hizo resonancia de la que no.

Dr. Billingham: Te felicito por el trabajo, interesantísimo. Es un desafío muy difícil de implementar, sobre todo en instituciones como el Mater Dei, donde estoy yo, por ejemplo, donde no creo que sería factible utilizar el quirófano por 4 horas. El gran problema que tiene la radioterapia es que no se puede reirradiar en una recurrencia. Uno de los grandes beneficios que tiene este sistema Intra-beam es que irradia en forma muy parcial. ¿En una paciente que tiene un nuevo primario o un cáncer de mama en la misma mama en otro sector, se puede reirradiar?

Dr. Alva: En ese caso siempre hay que plantear a la paciente en ateneo multidisciplinario y ver las características de esa biopsia. Si uno piensa que es de vuelta candidata a un nuevo tratamiento conservador o a mastectomía. Si esa paciente se considera para un nuevo tratamiento conservador, tiene que ser evaluada por el radioterapeuta, porque un nuevo tratamiento conservador no solo es cirugía si no cirugía + radioterapia, eso es lo que dice el último congreso de St. Gallen, que también proponían realizar nuevo tratamiento conservador completo. En ese caso se puede valorar y se puede reirradiar.

Dr. Corrao: En relación con los tiempos, la curva de aprendizaje es bastante rápida. Al principio te-

níamos bastante demora en cirugía porque nos informaban margen comprometido o margen dudoso. Incluso ahora tenemos un trabajo que está en marcha en el que se están valorando aquellos cortes que informaron intraoperatorio que había enfermedad y que fue lo que se vio en el diferido. Porque algunas veces somos un poco exagerados y se pueden encontrar cosas que podrían tener una sospecha de ser una enfermedad invasora o de enfermedad in situ y después en el estudio en diferido no. Entonces, al principio, hasta que se van adquiriendo todas estas habilidades se van reduciendo un poco los tiempos, ya sea en las retomas como en los estudios que hacen los anatomopatólogos. Ahora el tiempo que tenemos promedio es de 2 horas. Así que vamos bastante bien.

Dr. Cogorno: Felicitaciones por la presentación. Tanto los pacientes como nosotros, cada vez somos más exigentes en cuanto a los resultados estéticos de estas cirugías. Nosotros usamos muchas veces incisiones no directas, como el abordaje submamario, periareolar o axilar. ¿En estos casos siempre hacen incisiones directas?

Dr. Corrao: Sí, ahora estamos haciendo siempre incisiones sobre el tumor para poder exponer bien el lecho y facilitar la colocación del aplicador de radioterapia.

Dr. Billingham: ¿Eso va en desmedro de los resultados cosméticos?

Dr. Corrao: Los resultados cosméticos que estamos teniendo, salvo la ubicación de la incisión, son muy buenos. Vamos a ver que pasa a largo plazo, porque las pacientes que reclutamos son hasta hace tres meses, entonces vamos a ver qué pasa con eventuales fibrosis posteriores. Pero lo que estamos viendo hasta ahora es un muy buen resultado estético, no hay una dureza mayor de la mama, no hay una afectación de la piel importante, es muy poca la radiodermatitis que estamos viendo, ningún caso fue serio. En general entonces es que el resultado cosmético es bueno.

Dr. Terrier: Te felicito por el trabajo y por la posibilidad hermosa que tienen de disponer de esa tecnología. ¿Ustedes están congelando ganglios centinelas que ya no estaban congelando más?

Dr. Corrao: No, ahora no.

Dr. Terrier: Entendí mal. Entonces son 8 ganglios positivos en el diferido.

Dr. Corrao: El ganglio centinela lo estamos trabajando como siempre, en diferido. La excepción es que, al hacer una semiología intraquirúrgica, si encontramos bastantes ganglios que son sospechosos y que no van a tolerar ACOSOG o AMAROS, eventualmente ese sí lo congelamos para hacer un vaciamiento pero si no, no. Igual es una cosa que le explicamos a la paciente.

Dr. Terrier: Entonces no lo congelan, es diferido. ¿La radioterapia externa en estos casos, es para transformarlo en un Z0011 completo?

Dr. Corrao: Totalmente.

Dr. Terrier: Si a un paciente que tiene un centinela positivo en la congelación por sospecha y le hicieras un vaciamiento ¿Sería candidato a radioterapia solo intraoperatoria o no?

Dr. Corrao: En general no tuvimos ese caso y no está en los protocolos. Así que nos iríamos de protocolo y haríamos una radioterapia externa seguramente. De todos modos, en estos casos que vos me estás mencionando, estaríamos congelando el centinela y decidiendo un vaciamiento axilar, con lo cual ya no estaríamos haciendo la radioterapia intraoperatoria. Abortaríamos el procedimiento y diríamos, este paciente va a ir a radioterapia externa por una axila masivamente comprometida también. No tuvimos esos casos todavía, pero haríamos eso.

Dra. Russo (auditorio virtual): ¿Se requiere alguna preparación especial del quirófano? ¿Hicieron alguna valoración del riesgo de irradiación para el personal?

Dr. Corrao: En general el equipo es lo suficientemente seguro y no requiere una adaptación del quirófa-

no para aislar de radioterapia. No estamos mirando con los dosímetros, porque además estamos afuera del quirófano en el momento que se aplica la radioterapia, solamente está la paciente en el interior, así que no habría riesgo para el personal. Estamos del otro lado del vidrio, se cierra la puerta y miramos desde el exterior. Aparte, tenemos todos los monitores de anestesia, el aparato del Intrabeam, que te va mostrando cuánto tiempo va faltando. Te cronometra y cuando ya está listo volvemos todos, se saca el aparato de rayos y cerramos. La mayoría de los procedimientos son ambulatorios.

Dr. Berman: Te felicito por el trabajo y sobre todo por la presentación. Muy clara y didáctica. Me surgen muchas preguntas pero voy a seleccionar un par. ¿No excluyeron a los pacientes con inmunohistoquímica HER2 positiva, esto tiene que ver con un tamaño tumoral y la mayoría de los tumores de ustedes eran menores o pacientes que iban a ir a neoadyuvancia?

Dr. Corrao: En general no se incluyen pacientes HER2/neu positivas. Creo que tuvimos una paciente que era un tumor muy chico, una muestra fragmentada donde no se pudo valorar bien la inmunohistoquímica.

Berman: ¿Ninguno de estos pacientes hizo neoadyuvancia?

Dr. Corrao: No. Son para tratamiento primario.

Dr. Berman: La segunda pregunta tiene que ver con un tema técnico, vos dijiste que dependiendo del tipo de lecho secuelar es la esfera que van a utilizar. ¿Hay algo objetivo, un protocolo que diga, en este lecho hay que utilizar esta esfera o es una subjetividad intraoperatoria del cirujano?

Dr. Corrao: Nosotros tenemos todas las esferas disponibles para el tipo de tumor que pensamos operar. Una vez que se hace la resección, esa esfera, que nos parece la más adecuada, eventualmente se cambiará por otra más adecuada aún y se hace la jareta para ver que esté bien pegado el lecho quirúrgico al aplicador de radioterapia.

Dr. Berman: La última pregunta ¿Tuvieron una tasa de rescisión por margen positivo postoperatorio?

Dr. Corrao: Salvo esa que comentamos, no.

Dr. Berman: Pero en los trabajos que sí tienen, el patólogo manifiesta alguna dificultad para evaluar, porque este es un lecho que ya fue irradiado, a diferencia de los pacientes que van a ir a radioterapia externa que en general antes de hacerla tienen la rescisión.

Dr. Corrao: No tengo ese dato como de mayor dificultad por haber recibido la radioterapia.

Dr. Cassab: Esto me gustaría preguntárselo al patólogo si estaría acá.

Dr. Corrao: Quiero decirles que les agradezco las felicitaciones, pero este trabajo es de todo el grupo de la Unidad de Mastología y a mí me tocó presentarlo, así que el mérito tiene que ser compartido. No sé si tenemos un patólogo presente.

Dr. Cassab: ¿Cuán amigable es para el patólogo, por el estudio de los márgenes y por tener que extender el tiempo?

Dr. Corrao: Sabemos que el tiempo se extiende. Llevamos poco tiempo de experiencia y bastantes casos. Vemos que cada vez son más expeditivos. Siempre aparece algún colgajo y decimos ¿Esto será una hiplasia? lo quiero consultar y lo vemos o eventualmente ante la duda se hace una ampliación. Pero estamos viendo que a lo largo del tiempo son mucho más expeditivos y los tiempos de ejecución se están acortando mucho.

Dr. Cassab: ¿Alguna dificultad con la anestesia, con respecto al tiempo que se prolonga la intervención?

Dr. Corrao: Desde el punto de vista anestésico no hay y la mayoría de las pacientes fueron ambulatorias. En general las operamos temprano y a la tarde ya están en la casa.

Dr. Cassab: Por último ¿Creés que este tratamiento vino para quedarse en tu institución y va a ser reemplazado por el otro? Me refiero al costo-beneficio.

Dr. Corrao: Creo que se queda, porque es muy conveniente, pero tienen que ser casos seleccionados. De ningún modo vamos a decir “se acabó la radioterapia externa”. Eso es como decir demasiado.

Dr. Rossi: Te felicito también por tu presentación. Complementando el comentario del Dr. Terrier, ¿La axila, la evalúan solo clínicamente o también con ecografía, con eventual punción de un ganglio sospechoso, pensando en la radioterapia externa después o no?

Dr. Corrao: En general tenemos esos pruritos con las axilas clínicamente negativas cuando viene la ecografía, porque también surge lo siguiente, fuera del IORT, pero hay veces que tenemos un ganglio que es dudoso, lo punzamos y da positivo ¿Eso excluiría un ACOSOG? a veces no. Entonces uno dice ¿En qué me estoy metiendo? Sabemos que si tiene algún ganglio dudoso en caso de que sea candidata a IORT lo punzaríamos porque si es positivo ya iría a radioterapia externa. Más que nada nos manejamos con los criterios habituales salvo que el ganglio sea francamente patológico en la ecografía.

Dr. Cassab: Muchas gracias a todos, damos por concluida la sesión.