

## Radioterapia intraoperatoria, alternativa de tratamiento en Cáncer de Mama temprano.

*Carla Vildoza<sup>1</sup>, Lisandro Benítez Gil<sup>1</sup>, Gonzalo Tabares<sup>1</sup>, Alfonso Benítez Gil<sup>1</sup>, Alejandro Alvarez Gardiol<sup>1</sup>, Eduardo Alvarado Arichuluaga<sup>1</sup>, German Soso<sup>1</sup>, Daniela Latuada<sup>1</sup>, Cristian Micherri<sup>2</sup>, Sandra Sarancone<sup>3</sup>, Luis Reñé<sup>4</sup>, María Soledad Muñoz<sup>5</sup>, Lucas Carbone<sup>5</sup>, Alejandro Carbone<sup>2</sup>*

### RESUMEN

El cáncer de mama continúa siendo el tumor maligno de mayor frecuencia de aparición en la población femenina. Las estrategias de tamizaje mamario, implementadas desde fines del siglo XX, así como la mejora en la calidad de las metodologías diagnósticas, han permitido un incremento en la detección de dicha patología en sus estadios iniciales, lo que favorece el desarrollo de un tratamiento eficaz. La radioterapia intraoperatoria surgió como una alternativa a la radioterapia externa convencional para el tratamiento loco-regional en mujeres con cáncer de mama es estadio temprano.

En el presente trabajo se compararon los resultados obtenidos por pacientes que, con características clínico-patológicas similares, presentaron cáncer y asistieron al Centro de Mastología de Rosario, Santa Fe - República Argentina, en el período comprendido entre enero 2018-junio 2022, recibiendo uno u otro tratamiento, a fin de ponderar las tasas de recurrencia local en ambos grupos. Para ello, se procedió a la realización de un estudio observacional, analítico y retrospectivo, que se valiera de la base de datos institucional como principal herramienta de análisis. Tras un seguimiento a 4 años se detectó que, en ambos grupos, las tasas de recurrencia local y sobrevida son com-

1 Mastología. Centro de Mastología de Rosario, Cema.

2 Oncología Clínica. Centro de Mastología.

3 Anatomía Patológica. Quantum. Centro de Mastología.

4 Radioterapia. Centro de Radioterapia Reñé.

5 Diagnóstico por Imágenes. Centro de Mastología.

Mail de contacto: vildozacarla@gmail.com

parables a las publicadas en la literatura, haciendo posible aplicar esta técnica como una alternativa a la radioterapia convencional, en pacientes seleccionadas.

### **Palabras Clave**

Cáncer de mama – Cirugía conservadora - Radioterapia intraoperatoria – Radioterapia externa - Recidivas

### **ABSTRACT**

Breast cancer continues to be the malignant tumor with the highest frequency of appearance among members of the female population. Despite this, breast screening strategies, implemented since the end of the 20th century, as well as the improvement in the quality of diagnostic methodologies, have allowed an increase in the detection of this pathology, in its initial stages, which favors the development of an effective treatment. Being that intraoperative radiotherapy emerged as an alternative to conventional external radiotherapy, the present study aimed to compare the results obtained by patients who, with similar clinical-pathological characteristics, presented early breast cancer and attended the Center of Mastology of Rosario, Santa Fe Argentine Republic, in the period between January 2018-June 2022, receiving one or the other treatment, in order to weigh the rates of local recurrence in both groups. For this retrospective, observational analytical study was carried out, using the institutional database as the main analysis tool. After a 4-year follow-up, it was detected that, in both groups, the recurrence and survival rates are comparable to the world literature, making it possible to apply this technique as an alternative to conventional radiotherapy in selected patients.

### **Key words**

Breast cancer - Conservative surgery - Intraoperative radiotherapy - External radiotherapy - Recurrences

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama continúa siendo el tumor maligno de mayor frecuencia de aparición en la población femenina, constituyéndose en la principal causa de mortalidad por cáncer entre las mujeres, escenario que se ve magnificado en los países de medianos y bajos ingresos donde el acceso a la salud suele encontrarse con múltiples obstáculos de índole económica y socio-cultural.<sup>1</sup> Pese a ello, debe destacarse que las estrategias de tamizaje mamario implementadas desde fines del siglo XX, así como la mejora en la calidad de las metodologías diagnósticas, han permitido un incremento en la detección temprana de dicha patología, sumado a la implementación de tratamientos más efectivos, asociándose ambos a una mejora en la tasa de supervivencia.<sup>2</sup>

La radioterapia (RT) es parte del tratamiento conservador y se considera que cualquier planificación de tratamiento integral debe contemplar qué tipo de cirugía es más adecuada para poder administrar la radiación al lecho tumoral de modo acertado. El tratamiento estándar es la irradiación de toda la mama en 5 a 7 semanas. En función de los hallazgos patológicos y la edad de las pacientes, se conocen una serie de factores de riesgo de recaída a largo plazo, que obligan a añadir una dosis extra o sobreimpresión (boost) al lecho quirúrgico, para mejorar el control local de la enfermedad. Para abreviar el tiempo de tratamiento, se ha demostrado que puede reducirse el periodo habitual de 5 a 3 semanas (hipofraccionamiento), práctica que está aceptada en casos de pacientes de bajo riesgo.<sup>3</sup>

Asimismo, desde comienzos del siglo XXI, ha emergido un nuevo enfoque de tratamiento, basado en la irradiación parcial de la mama. Este enfoque, orientado únicamente a pacientes de bajo riesgo, propone que la irradiación se limite al lecho tumoral, abreviando el tiempo total de tratamiento a 4-5 días o, incluso, a una única sesión.<sup>4</sup> El paradigma de la irradiación parcial acelerada de la mama (accelerated partial breast irradiation -APBI, conforme su denominación en inglés) se basa en la evidencia de que la mayoría de las recaídas del carcinoma mamario ocurren en la vecindad del tumor primario (75-90%) y que la incidencia de segundos tumores en el resto de la glándula mamaria no es mayor que en la mama contralateral.<sup>5</sup>

Dentro de las técnicas de irradiación parcial de la mama se incluye la radioterapia intraoperatoria (IORT). Esta se basa en una sola dosis de radiación entregada en el acto quirúrgico, teniendo como principal ventaja la correcta visualización del tejido peritumoral, lugar donde se desarrolla el mayor porcentaje de recurrencia de esta enfermedad.<sup>6</sup>

La radioterapia intraoperatoria se puede administrar usando electrones o rayos X de baja energía, los que permiten no sólo acortar la duración del tratamiento (factor de importancia para aquellas personas

que presentan dificultad de acceso al tratamiento o a la posibilidad de continuidad del mismo), sino también reducir los efectos secundarios y mejorar los resultados estéticos del mismo, constituyendo una alternativa atractiva a la radioterapia postoperatoria tradicional.<sup>9</sup>

## OBJETIVO

El presente trabajo se propuso comparar los resultados obtenidos por pacientes que, con características clínico-patológicas similares, presentaron cáncer de mama temprano y asistieron al Centro de Mastología de Rosario, en el período comprendido entre los meses de enero de 2018 y junio de 2022, a fin de ponderar las tasas de recurrencia local detectadas en aquellas pacientes que recibieron tratamiento de radioterapia intraoperatoria (IORT) respecto de aquellos que recibieran del tratamiento estándar de cirugía conservadora más radioterapia externa (RTE).

## MATERIALES Y MÉTODO

Se realizó un estudio observacional, analítico y retrospectivo. Se utilizó la base de datos institucional como principal herramienta de análisis. Se consultaron las historias clínicas de las pacientes, para obtener las siguientes variables: edad al momento de diagnóstico del cáncer, tipo histológico, grado histológico, tamaño tumoral, estatus axilar, inmunohistoquímica, tipo de tratamiento radiante, adyuvancia posterior y complicaciones postquirúrgicas.

Se realizó un análisis de seguimiento con evaluación de recaídas, según localización. Además, se incluyó un análisis demográfico con datos de acceso a centros de radioterapia según su lugar de origen, presencia o ausencia de un centro de radioterapia en su localidad y distancia en km al centro más cercano.

En el conjunto muestral analizado (n=136), se incluyeron pacientes con diagnóstico de cáncer de mama mayores de 50 años, con tumores menores o iguales a 3 cm de diámetro mayor, con receptores hormonales positivos y estatus axilar negativo por evaluación clínica y ultrasonográfica, que concurrieron al Centro de Mastología de Rosario en el período comprendido entre los meses de enero de 2018 a junio de 2022. De ellas, 57 pacientes recibieron radioterapia intraoperatoria como parte de su tratamiento y se seleccionó un grupo de comparación de pacientes con similares características clíni-

co-patológicas que realizaron cirugía conservadora con radioterapia externa posterior (n=79).

A las pacientes de las cuales se disponía información sobre la estirpe histológica en la punción-biopsia percutánea y cuya histología era lobulillar, se solicitó resonancia magnética nuclear de rutina.

Se utilizaron los parámetros ecográficos de sospecha de metástasis descritos por Bedi, para la evaluación ecográfica de los ganglios axilares.<sup>8</sup> Para la definición de subtipo histológico Luminal A y B, se utilizó porcentaje de receptores hormonales y valor de Ki67 con punto de corte del 15%. El tamaño tumoral se definió por evaluación ecográfica.

En el control postoperatorio, las pacientes continuaron su seguimiento con el equipo de Mastología, en conjunto con oncólogos y radioterapeutas.

En aquellas pacientes que recibieron dosis completa de radioterapia intraoperatoria, se continuó tratamiento adyuvante con hormonoterapia. Las pacientes con ganglios positivos completaron radioterapia externa y se solicitó plataforma genómica Oncotype Dx para decidir pertinencia de quimioterapia adyuvante.

Para el grupo de pacientes que recibió tratamiento conservador y radioterapia externa convencional, se realizó un control clínico previo a la finalización de las sesiones de radioterapia.

El seguimiento incluyó mamografía y ecografía seis meses posteriores a la fecha de la cirugía en el caso de radioterapia intraoperatoria o a la última sesión de radioterapia externa.

## RESULTADOS

Tras realizarse un estudio comparativo de lo acontecido con aquellas pacientes que recibieran radioterapia intraoperatoria y radioterapia externa posterior a la cirugía, se detallan las características clínicas y variables analizadas en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Variables analizadas.

Variables	RT externa	IORT
Edad (años)	68,86±6,10 (60 - 82)	67,84±7,59 (52 - 85)
Tipo Histológico	Ductal (42%)	Ductal (25%)
Grado Histológico	Grado 2 (51%)	Grado 1 (42%)
Subtipo tumoral	Luminal A (75%)	Luminal A (77%)
Tamaño tumoral (mm)	15,72±8,92 (3 - 50)	12,84±6,15 (5 - 28)
Ganglios centinela resecaados	2(51%)	2 (44%)
Ganglios centinela positivos	Total n=13 (17%) 1GC+ (12,6%) ≥2GC+ 3,8%	Total n=7 (12%) 1 GC+ (8,7%) 2 GC+ (3,51%)
Tipo de radioterapia	Estándar (63%) Hipofracionada (32%)	Dosis completa (86%) Boost en lecho mamario (14%)

Se detectó que la edad media de las pacientes tratadas con RT fue de  $68,86 \pm 6,10$  años, con un rango etario que oscilara entre los 60-82 años, mientras que, en el caso de las pacientes tratadas con IORT, la edad media de las pacientes fue de  $67,84 \pm 7,58$  años, con un rango etario que oscilara entre los 52-85 años.

En el 56,2 % de las biopsias percutáneas efectuadas a pacientes con IORT estuvo disponible el dato del tipo histológico del tumor, siendo el de más frecuente aparición el tipo ductal (25% de los casos). En la biopsia definitiva de la pieza quirúrgica, de las 57 pacientes que recibieron tratamiento IORT, el 75% presentó subtipo histológico ductal, el 12% tipo lobular y el 5% tipo tubular, entre los más frecuentes. De las 79 pacientes que recibieron tratamiento RT externa, el 42% presentó en la pieza quirúrgica un tumor del tipo invasivo ductal, 25% lobular y 16% papilar (Tabla 2).

**Tabla 2.** Tipo histológico encontrado

Tipo histológico - IORT Biopsia percutánea	Frecuencia	Porcentaje
Edad (años)	68,86±6,10 (60 - 82)	67,84±7,59 (52 - 85)
Tipo Histológico	Ductal (42%)	Ductal (25%)
Grado Histológico	Grado 2 (51%)	Grado 1 (42%)
Subtipo tumoral	Luminal A (75%)	Luminal A (77%)
Tamaño tumoral (mm)	15,72±8,92 (3 - 50)	12,84±6,15 (5 - 28)
Ganglios centinela resecaados	2(51%)	2 (44%)
Ganglios centinela positivos	Total n=13 (17%) 1GC+ (12,6%) ≥2GC+ 3,8%	Total n=7 (12%) 1 GC+ (8,7%) 2 GC+ (3,51%)
Tipo de radioterapia	Estándar (63%) Hipofraccionada (32%)	Dosis completa (86%) Boost en lecho mamario (14%)

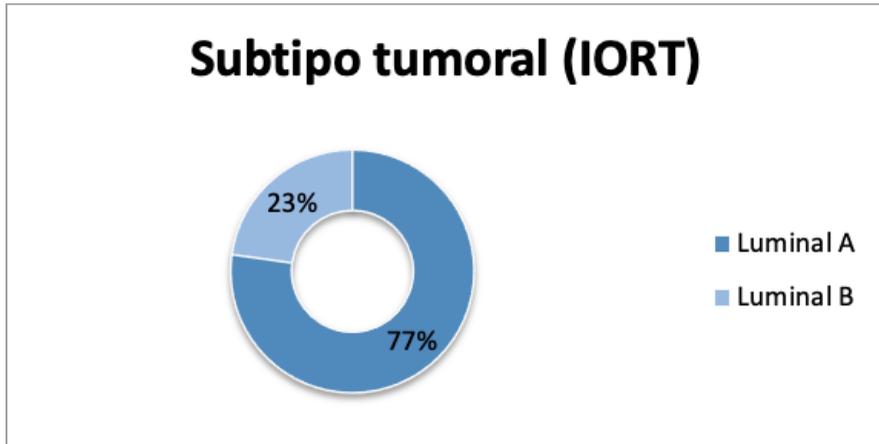
De las pacientes que recibieron IORT, cuando estuvo presente en la biopsia percutánea el dato del grado histopronóstico, el más frecuentemente encontrado fue el de Grado 1 (42% de los casos). En lo que respecta a las pacientes que recibieron RT externa, el 51% presentó grado histopronóstico 2, seguidas del 32% con grado 1 (Tabla 3).

**Tabla 3.** Grado histológico detectado

Grado histológico	RT		IORT	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Grado 1	25	31,65%	24	42,11%
Grado 2	40	50,63%	22	38,60%
Grado 3	4	5,06%	1	1,75%
ND			3	5,26%
No informado	10	12,66%	7	12,28%

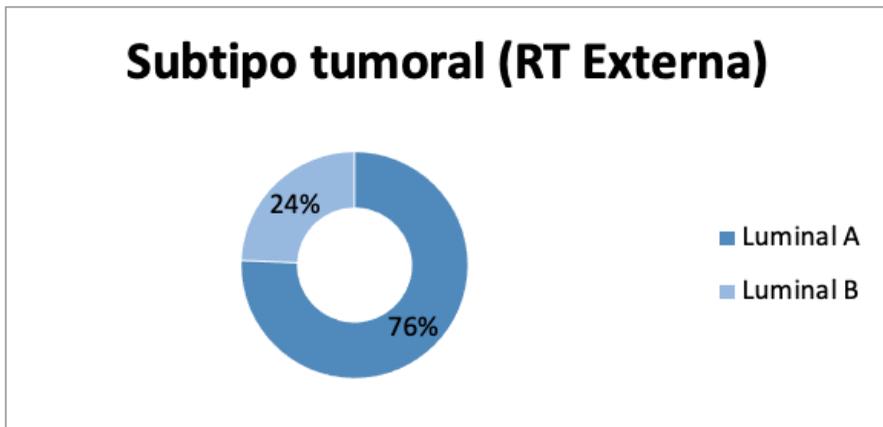
De las 57 pacientes que recibieron IORT, 44 pacientes (77%) presentaron inmunofenotipo luminal A y 13 pacientes (23%) presentaron un tumor luminal B (Grafico 1).

**Gráfico 1.** Subtipo tumoral en IORT.



En el caso de las pacientes que recibieron RT externa, el 76% (n=60) presentó un inmunofenotipo luminal A y el 24% (n=19) un tumor del tipo luminal B (Gráfico 2).

**Gráfico 2.** Subtipo tumoral RT externa.



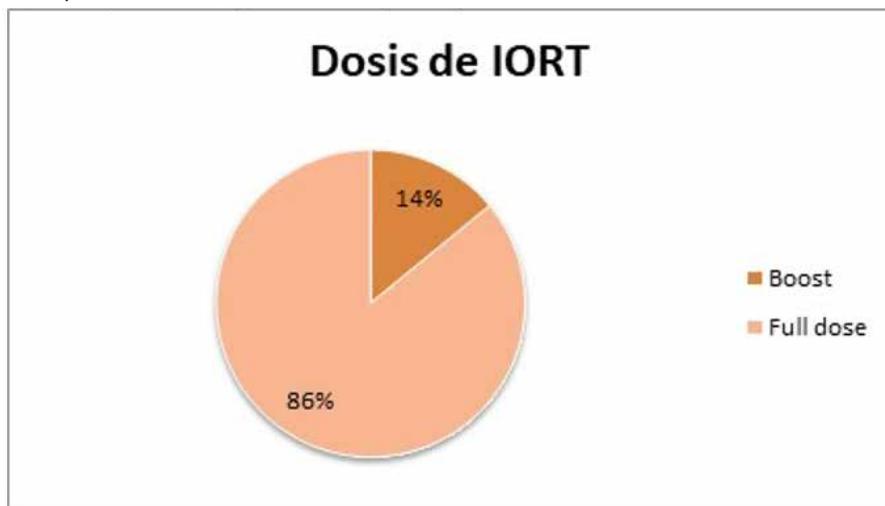
Todas las pacientes tratadas con IORT, presentaban estadios iniciales al diagnóstico, con un tamaño tumoral promedio de 12,84 mm  $\pm$  6,15 mm. En las pacientes que recibieron RT externa, el tamaño tumoral promedio fue de 15,72  $\pm$  8,92 mm.

En todas las pacientes con IORT se realizó biopsia de ganglio centinela con un método de marcación, siendo el promedio de ganglios resecados de 2,47. Del total de la muestra, el 12% (n=7) presentaron ganglios centinelas positivos en congelación, con un ganglio positivo en el 8,7% y 2 ganglios positivos en el 3,51% de los casos. En el caso de las pacientes tratadas con radioterapia externa, el promedio de ganglios centinelas resecados fue de 2,68. Trece pacientes (17% del

subconjunto muestral) presentaron 1 o más ganglios centinelas positivos en la biopsia diferida, con un ganglio positivo en el 12,6 % y 2 o más ganglios en el 3,8 % de los casos.

El 86% de las pacientes que se trataron con IORT realizaron dosis completa de 2000 Gy (full dose) y el 14% recibieron sólo boost del lecho mamario con radioterapia externa posterior (7 pacientes por axila positiva intraoperatoria y 2 pacientes por lesión a dos focos contiguos) (Grafico 3).

**Gráfico 3.** Dosis de radioterapia intraoperatoria (IORT).



De las 79 pacientes del grupo de RT externa, el 63% recibió radioterapia estándar y el 32% radioterapia hipofraccionada (Grafico 4).

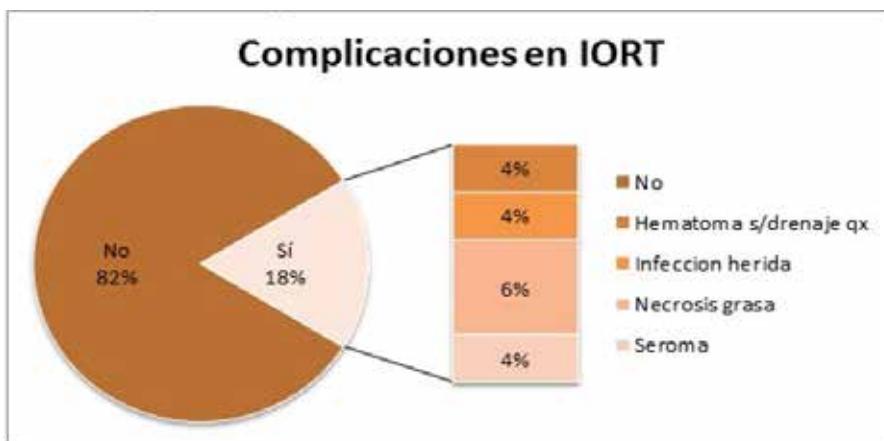
**Gráfico 4.** Tipo de radioterapia externa.



En el 90% de las pacientes (n=52) que recibieron IORT, se obtuvo el dato del tipo de hormonoterapia recibida: al 64% (n=37) se les indicó tamoxifeno y al 26% (n=15), inhibidores de la aromatasa. Seis pacientes recibieron quimioterapia como parte del tratamiento adyuvante por compromiso axilar. De estas pacientes, una presentó Recurrence Score de Oncotype Dx elevado y las demás no pudieron realizar plataforma genómica por falta de autorización de su cobertura de salud. De las pacientes del grupo de radioterapia externa, el 62% (n=49) presentaron el dato del tipo de hormonoterapia recibida: 39% (n=31) continuaron adyuvancia con tamoxifeno y el 23% (n=18), con inhibidores de la aromatasa. El 38% no presentó el dato del tipo de hormonoterapia recibida. Asimismo, el 14% de las pacientes continuaron adyuvancia con quimioterapia, por compromiso axilar.

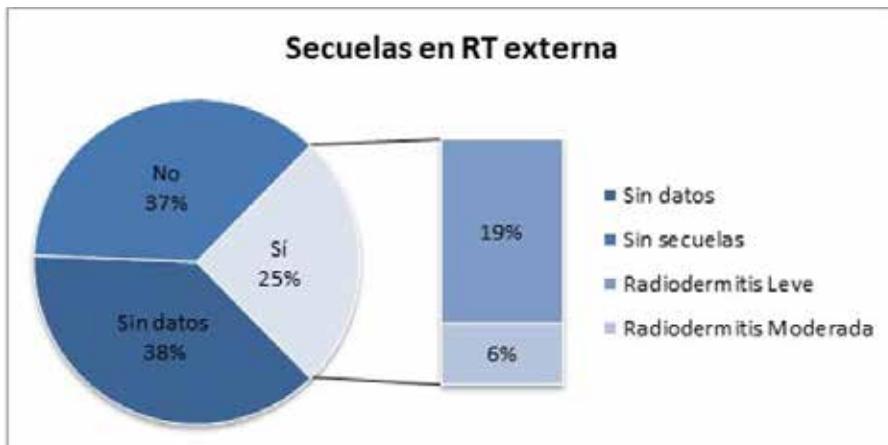
De las 57 pacientes que recibieron IORT, el 18% (n=10) tuvieron complicaciones, entre ellas: necrosis grasa, hematoma sin drenaje quirúrgico, infección en la herida quirúrgica y seroma. Todas las complicaciones fueron manejadas con tratamiento médico ambulatorio (Grafico 5).

**Gráfico 5.** Complicaciones en pacientes que recibieron IORT.



Dentro del grupo de radioterapia externa, de las 79 pacientes tratadas, el 25% presentó radiodermatitis, reportándose en el 19% de los casos radiodermatitis leve y en el 6% restante, radiodermatitis moderada. Un 37% de las pacientes no presentó secuelas, mientras que no se disponen datos referidos al 38% restante del grupo (Grafico 6).

**Gráfico 6.** Complicaciones en pacientes que recibieron RT externa.



El promedio de seguimiento para las 57 pacientes que recibieron IORT fue de 20 meses con un desvío estándar de 15,3 meses. En el caso de las pacientes que recibieron RT externa, se pudo obtener el dato de fecha de cirugía y fecha de último control de 66 casos. El promedio de seguimiento para estas pacientes fue de 29 meses, con un desvío estándar de 14,2 meses (Tabla 4).

**Tabla 4.** Seguimiento.

Meses de seguimiento	RT Externa	IORT
Media	29,57±14,24 (1 - 54)	20,27±15,29 (0 - 52)
Rango	53,07	51,24

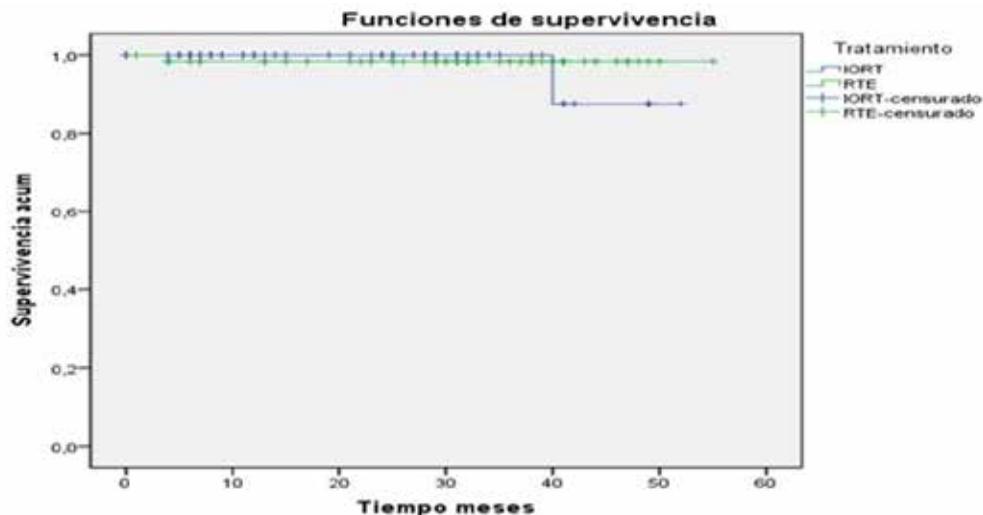
Durante el seguimiento se reportó una recaída locoregional en el grupo de radioterapia intraoperatoria, la misma fue en la mama ipsilateral. El tiempo medio a la recaída fue de 39 meses. De las pacientes que recibieron RT externa, sólo 1 paciente tuvo una recaída en la mama. El tiempo a la recaída fue de 51 meses (Tabla 5).

**Tabla 5.** Recaídas locoregionales.

Recaída	Si	No	N/D
IORT	1 (1,75%)	54 (94,74%)	2 (3,51%)
RT externa	1 (1,27%)	78 (98,73%)	-

Las pacientes que recibieron RT externa tienen un tiempo promedio de sobrevida de 54 meses (IC95%: 52,616-55,764) y las pacientes que recibieron IORT tienen un tiempo promedio de sobrevida de 50 meses (IC95%: 47,750-53,250) (Gráfico 7).

**Gráfico 7.** Curva de supervivencia global IORT vs RT externa.



Para analizar la existencia, o no, de diferencias estadísticamente significativas entre los tiempos de supervivencia global de las pacientes que recibieron radioterapia externa con las que recibieron IORT se realizó el test Log-Rank.

Estadística  $\chi^2=0,150$  con un p-valor = 0,699. Rechazo la  $H_0$  por lo que se concluye con un 95% de confianza, que no hay diferencias significativas en cuanto a la supervivencia de los pacientes que recibieron IORT con las que recibieron radioterapia externa.

$H_0$ ) El tipo de radioterapia no influye en el tiempo de supervivencia en las pacientes con cáncer de mama.

Tampoco se detectaron, tras aplicar el Test de U de Mann-Whitney, diferencias significativas, entre las medianas del tiempo de seguimiento de ambos tratamientos.

$H_0$ ) La mediana del tiempo de seguimiento para las pacientes que recibieron IORT es igual a la mediana del tiempo de seguimiento para las pacientes que recibieron radioterapia externa.

Estadístico de U de Mann-Whitney = 1231 con un p-valor 0,001

Rechazo  $H_0$  por lo que se concluye con un 95% de confianza que no hay diferencias significativas entre las medianas del tiempo de seguimiento de ambos tratamientos.

## DISCUSIÓN

En el presente trabajo se evaluaron los resultados obtenidos por las pacientes que fueron tratadas con IORT respecto de aquellas que recibieron radioterapia externa, no encontrando a 20 meses de seguimiento, diferencias en la tasa de recaída local.

Existen dos ensayos clínicos sobre IORT (ELIOT y TARGIT-A), a partir de los cuales se pudieron extraer una cantidad significativa de datos que permitieron un mayor conocimiento de esta técnica.<sup>9</sup>

Presentado en 2013, en el Instituto Europeo de Oncología de Milán-Italia, el ensayo controlado randomizado ELIOT, comparó la radioterapia intraoperatoria con la radioterapia externa, en pacientes con cáncer de mama, en estadios iniciales. Se utilizaron criterios de selección específicos, pero no se consideraron el estatus de receptores hormonales, ni el subtipo histológico para la selección de las pacientes. Ellos reportaron una recurrencia locorregional a 5 años del 5,4 % vs 0.8% a favor del grupo de radioterapia externa (p= 0,0001).

En el estudio ELIOT, se observó una diferencia significativa de eficacia a favor de la radioterapia externa en cuanto a la recurrencia local. Sin embargo, dicha diferencia se acentúa a partir de la tasa baja de recurrencia obtenida en el grupo de radioterapia externa (0,4% a 5 años), atribuible al manejo de alta calidad realizado en este centro a las pacientes con cáncer de mama temprano, sin diferencias en la sobrevida global a 5 años en ambos grupos.

Un posible determinante puede ser la selección de pacientes que conformaron ambos grupos. La efectividad de la radioterapia intraoperatoria está sumamente influenciada por la presencia de factores desfavorables presentes en las pacientes que se someten a esta técnica y que no fueron tenidos en cuenta a la hora de su indicación en este estudio.

El ensayo ELIOT permitió comprender que es posible un tratamiento con una sola dosis de radioterapia. Incluyó a pacientes con mayor riesgo de recurrencia, que hoy en día ya no serían candidatas para realizar este tipo de radioterapia. Sin embargo, parece que IORT puede ser una opción válida para mujeres de bajo riesgo, con una tasa de recurrencia en el rango del 2% a los 5 años.

Una de las limitaciones de nuestro trabajo es la falta de seguimiento a largo plazo, para poder evaluar tasas de sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global, comparables a la bibliografía mundial.

En el estudio ELIOT, actualmente con una media de seguimiento de 12,4 años, las tasas de recurrencia local a 5, 10 y 15 años para IORT

fueron de 4.2, 8.1 y 12.6 % comparadas con 0.5, 1.1 y 2.4 % para pacientes tratadas con radioterapia externa ( $p=0.0001$ ). A pesar de una diferencia de aproximadamente cinco veces en tasa de recurrencia local para IORT y una diferencia significativa en recurrencias axilares (1,9% para IORT vs. 0,3% para radioterapia externa,  $p=0,01$ ), no hubo diferencia significativa en la tasa de recaída a distancia, supervivencia global o supervivencia específica del cáncer de mama. El Grupo de Ensayo ELIOT concluyó que la radioterapia intraoperatoria debe ofrecerse a pacientes seleccionados con bajo riesgo de recurrencia local.<sup>10</sup>

La Sociedad Americana de Radiólogos Terapéuticos (ASTRO) y la Sociedad Europea de Radioterapia y Oncología (ESTRO), publicaron un conjunto de criterios para seleccionar pacientes aptos a recibir radioterapia parcial acelerada en la mama. Estas guías permiten identificar a aquellas pacientes que más se beneficiarían con la técnica de radioterapia intraoperatoria. ASTRO describe grupos en donde la radioterapia parcial de la mama sería un tratamiento adecuado. La sociedad europea, en cambio, divide a sus grupos en buenos candidatos, posibles candidatos y pacientes en donde estaría contraindicada utilizar esta técnica de radioterapia. Pese a ello, ambas sociedades utilizan los mismos factores a evaluar, permitiendo tener un panorama más claro al momento de seleccionar a las pacientes.<sup>11,12</sup>

En el presente trabajo, la selección de las pacientes candidatas a IORT se basó en los estándares internacionales correspondientes a las guías mencionadas (ASTRO y ESTRO), registrándose una media de edad al diagnóstico de 67.84 años, con tumores de espectro luminal de hasta 3 cm, con un tamaño promedio tumoral 12.84 mm, con axila clínicamente negativa en todos los casos, sin invasión linfovascular y grado histopronóstico 1 y 2 en el 42 y 38.6% respectivamente, en concordancia con lo propuesto por los estándares internacionales.

Otro de los estudios que resulta importante analizar es el ensayo randomizado TARGIT-A. Gracias a este estudio puede utilizarse con seguridad el boost en el lecho mamario para pacientes que no pueden completar radioterapia intraoperatoria con dosis completa por presentar factores patológicos preestablecidos desfavorables, estrategia denominada "orientada al riesgo", en donde si en la patología final aparecen factores de alto riesgo de recaída se opta por utilizar la radioterapia intraoperatoria como un refuerzo de la radioterapia externa posterior. En el caso de nuestra serie este enfoque se dio en el 14% de las pacientes, en comparación con el 26.8 % de TARGIT-A.<sup>13</sup> Dos menciones en la metodología de este ensayo son importantes a la hora de evaluar los resultados. La primera es que el 30% de las pacientes que recibió IORT, lo hizo posterior al procedimiento qui-

rúrgico primario, una vez obtenido el informe definitivo de anatomía patológica, grupo al que se denominó “post patología”, mientras que el resto de las pacientes recibió IORT en el momento de la cirugía primaria (“pre patología”).<sup>14</sup> La segunda es que, tomándose en consideración el grupo de pacientes que recibió IORT al momento de la cuadrantectomía (“pre patología”), si al momento de la evaluación durante el procedimiento quirúrgico o cuando se recibía el informe definitivo de anatomía patológica se encontraban factores desfavorables que aumentaban el riesgo de recurrencia de la enfermedad, la IORT se utilizaba como refuerzo (boost) y estas pacientes recibían 50 Gy de radioterapia externa convencional. Dicho criterio fue definido por cada centro en forma independiente. Con un seguimiento a 29 meses en el estudio mencionado, se registró una tasa de recurrencia local del 3,3% y una tasa de mortalidad del 3,9% entre las pacientes que recibieron IORT. Pero en el seguimiento a 8,6 años no hubo diferencias significativas en las tasas de recurrencia.<sup>15</sup> En este marco se permite arribar a dos conclusiones. Una de ellas es que la aplicación durante el primer procedimiento quirúrgico de la dosis única de radioterapia supera a una aplicación diferida. Y la segunda es que en pacientes a los que se les aplicó una dosis de IORT y posteriormente se encuentran factores desfavorables, en el análisis clínico o histopatológico, se puede utilizar dicha dosis como un refuerzo de la radioterapia externa, acortando el tiempo del tratamiento.

Tomando en consideración nuestra experiencia, el tipo de radioterapia recibida no influyó en el tiempo de supervivencia de las pacientes con cáncer de mama. Asimismo, los aumentos de recurrencia local después de IORT no tienen un impacto significativo en la supervivencia, como se demuestra en el ensayo ELIOT, con una mediana de seguimiento de 12,4 años.<sup>16</sup> Esta diferencia puede deberse al seguimiento más cercano, la detección temprana en pacientes que recibieron radioterapia intraoperatoria, la categoría de menor riesgo de la mayoría de las pacientes con IORT y un mejor tratamiento de la enfermedad metastásica cuando ocurre. Si hay diferencias de supervivencia, se pueden necesitar datos de 15 a 20 años para demostrarlas, los cuales todavía no están disponibles en la bibliografía.

El aumento de recurrencia local comparando con los tratamientos estándares actuales, puede ser considerado inaceptable para algunos, pero podría sopesarse frente a la conveniencia de las pacientes en cuanto a distancias al centro de radioterapia, toxicidades y costos reducidos. La técnica de radioterapia intraoperatoria simplifica en gran medida la administración de la irradiación mamaria posterior a la cirugía y para muchas de estas pacientes incluso se elimina, lo

que permite a las mujeres pasar rápidamente del tratamiento local a la fase sistémica de la terapia. Asimismo, cuando se usa como la única radiación mamaria adyuvante, la IORT elimina entre el 5-30% de las visitas ambulatorias, según el curso de radioterapia elegido. En la cohorte definida para el presente trabajo, se detectó que el 61% de las pacientes reside en una localidad en donde no se encuentra disponible un centro de radioterapia, con una distancia promedio a recorrer de 108 km hasta el centro de radioterapia más cercano.

En lo que respecta a las complicaciones relacionadas a la IORT, estas fueron analizadas tanto en el trabajo ELIOT como en el TARGIT-A, comparadas con el tratamiento estándar de radioterapia externa. En ELIOT se vio que las pacientes que recibieron IORT, en comparación con el brazo de tratamiento estándar de radioterapia externa, informaron menos daño en la piel (eritema, sequedad, hiperpigmentación o prurito;  $p=0,0002$ ) y ninguna diferencia en fibrosis, retracción, dolor o ardor.<sup>17,18</sup> Sin embargo, las pacientes en el brazo de IORT tuvieron una mayor incidencia de necrosis grasa determinada radiológicamente (5 vs. 2%;  $p=0,04$ ).<sup>19</sup> Estas diferencias no fueron totalmente inesperadas dadas las diferencias técnicas entre los tipos de radiación.

En el ensayo TARGIT-A, las complicaciones relacionadas a la herida quirúrgica fueron similares entre los grupos, pero las complicaciones cutáneas de grado 3 o 4 se redujeron significativamente en el brazo de IORT en comparación con el de radioterapia externa ( $p=0,029$ ).<sup>20,21</sup> Como resultado de los ensayos TARGIT-A y ELIOT, la técnica de radioterapia intraoperatoria se considera una opción de tratamiento aceptable para pacientes con cáncer de mama en estadio temprano y bajo riesgo.<sup>22</sup>

Sin embargo, hay datos mínimos disponibles sobre las complicaciones. En el estudio desarrollado en el Centro de Mastología de Rosario, las complicaciones relacionadas a IORT fueron documentadas en el 18% de las pacientes ( $n=10$ ), siendo las tasas de complicaciones comparables a las publicadas en el ensayo TARGIT-A.<sup>23,24</sup>

En el brazo de IORT del ensayo TARGIT-A, se informaron hematomas en el 1% de las pacientes, seromas que requirieron drenaje en el 2,1% e infecciones en el 1,8%.<sup>25</sup> En la cohorte de nuestro trabajo, el 4% de las pacientes con IORT desarrollaron hematomas, todos ellos de resolución con tratamiento médico, el 4% presentaron seromas leves a moderados y el 1,1% infecciones, resueltas con tratamiento antibiótico ambulatorio. Las tasas de necrosis grasas determinadas radiológicamente fueron del 6% ( $n=4$ ).

Las tasas de complicaciones descritas aquí y en la publicación TARGIT son bajas en comparación con la toxicidad cutánea que resulta de la radioterapia externa, más si se considera que un tercio de las mujeres que reciben radioterapia externa desarrollan toxicidad cutánea dolorosa y aguda.<sup>26</sup>

En el estudio efectuado en el Centro de Mastología de Rosario, no se reportaron en ninguno de los grupos (IORT y RTE) complicaciones graves de resolución quirúrgica. La toxicidad relacionada a radiodermatitis en las 79 pacientes que recibieron radioterapia externa, rondó el 25% (n=20), detectándose en el 19% radiodermatitis leve y en el 6% restante radiodermatitis moderada.

Si se extrapolan estos resultados según la bibliografía disponible, la evaluación de la toxicidad y efectos indeseables en el uso de IORT tiene algunos inconvenientes, ya sea por la falta de seguimiento de las pacientes a largo plazo, como así también, por el uso de diversas escalas de medición en que se han volcado estos datos, marcando una heterogeneidad en los estudios que hacen difícil llegar a una conclusión precisa.

En la publicación original de TARGIT-A, todas las complicaciones clínicamente significativas ocurrieron en el 3,3% o menos de las pacientes, incluidos los hematomas o seromas que requirieron intervención, infección, cicatrización de heridas o cualquier toxicidad de grado 3, y fueron similares entre los brazos IORT y radioterapia externa. En la serie de pacientes analizados en este estudio, las complicaciones agudas se dieron en el 12,8% de los casos. Se podría considerar que uno de los factores que influyó en el mayor número de hematomas en la serie de radioterapia intraoperatoria fue la mayor movilización de colgajos a la hora de colocar el disco de plomo para la planificación del procedimiento.

Se realizó un resumen comparando los ensayos analizados y nuestro grupo de pacientes que recibieron IORT (Tabla 6).

**Tabla 6.** Comparación entre nuestro estudio y los estudios ELIOT y TARGIT-A.

Características	IORT – CEMA (n=57)	GRUPO ELIOT (n=651)	TARGIT IORT (n=1140)
Rango de edad (años)	52 – 85	> 48 - < 75	≥ 45 -
Tamaño tumoral (pT) mm	≤ 28 (52%:10–12)	≤ 20 (36%: 10–15)	≤ 25 (51%: 11–20)
Grado Tumoral	G1 (42%)	G2 (48%)	G2 (55%)
Subtipo histológico	Ductal	Ductal (81%)	-
Estado de márgenes	Libres	Libres	Libres (89%)
Estado de ganglios axilares	0 (87%) 1 (8,7%) 2 (3,5%)	0 (74%) 1-3 (21%) ≥ 4 (5%)	0 (77,4%) 1-3 (18,9%) > 3 (3,6%)
Receptores hormonales	Positivos	Positivos (luminales B 50%)	Positivos
Tipo de radioterapia usada	Electrones	Electrones	Rayos X de baja energía
Seguimiento	4,2 años	12,4 años	8,6 años
Recurrencia	1,27 % (n= 1)	11 % (n= 70)	2,1 % (n= 24)

## CONCLUSIÓN

Los resultados del presente trabajo demuestran la existencia de bajo riesgo de recurrencia loco-regional asociado al uso de radioterapia intraoperatoria como parte del tratamiento conservador, en pacientes con cáncer de mama en estadio inicial. Dichas tasas de recurrencias son comparables al grupo de radioterapia externa con similares características clínico-patológicas evaluadas.

Los beneficios de elegir radioterapia intraoperatoria incluyen menor tiempo de tratamiento, menor exposición a entornos médicos y bajas tasas de complicaciones. La posibilidad de recibir el tratamiento completo en una sola dosis muestra una notoria mejora en la accesibilidad, evitando que muchas pacientes deban trasladarse a diario, o incluso, modificar temporalmente, su lugar de residencia.

Pese a los beneficios detallados se considera que, en todos los casos, las pacientes junto al acompañamiento del equipo de salud, deberán decidir si, en el caso particular, los beneficios de la IORT superan los riesgos de dicha técnica de tratamiento.

## REFERENCIAS

2021. Organización Mundial de la Salud. Cancer de mama. Available at <<https://www.who.int/es/newsroom/fact-sheets/detail/breast-cancer>>. Accessed: August 20, 2022
2021. Organización Mundial de la Salud. Cancer de mama. Available at <<https://www.who.int/es/newsroom/fact-sheets/detail/breast-cancer>>. Accessed: August 20, 2022
- Guinot Rodríguez JL, Gutiérrez Miguélez C, Guedea Moreno F, Arribas Alpuente L. La irradiación parcial acelerada de la mama: un nuevo paradigma en el tratamiento del carcinoma precoz de mama. *Revista de Senología y Patología mamaria* 2016; 29(4): 170-175.
- Skowronec J, Wawrzyniak-hojczyk M, Ambrochowicz K. Brachytherapy in accelerated partial breast irradiation (apbi) - Review of treatment methods. *J Contemp brachytherapy* 2012; 4:152---64.
- Hickey BE, Lehman M. Partial breast irradiation versus whole breast radiotherapy for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; Aug 30;8(8):CD007077
- Paredes R, Hernández G, Cosson A, et al. Radioterapia intraoperatoria con Intrabeam. Experiencia de la Unidad de Mastología Clínica Leopoldo Aguerrevere y Oncobeam. *Revista Venezolana de Oncología* 2017; 29(1): 2-14.
- Vaidya JS, Baum M, Tobias JS, et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): An international, prospective, randomized, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376(9735):91-102
- Bedi DG, Krishnamurthy R, Krishnamurthy S, et al. Cortical Morphologic Features of Axillary Lymph Nodes as a Predictor of Metastasis in Breast Cancer: In Vitro Sonographic Study. *American Journal of Roentgenology* 2008; 191(3): 646.
- Zangouri V, Nasrollahi H, Taheri A et. al. Intraoperative radiation therapy for early stage breast cancer. *BMC Surgery* 2022; 22(26).
- Orecchia R, Veronesi U, Maisonneuve P et. al. Intraoperative irradiation for early breast cancer (ELIOT): long-term recurrence and survival outcomes from a single-centre, randomized, phase 3 equivalence trial. *Lancet Oncol* 2021; 22: 597-608.
- Smith B, Arthur D, Buchholz T et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *J Am Coll Surg* 2009; 209: 269-77.
- Leonardi M, Maisonneuve P, Mastropasqua M et al. Accelerated partial breast irradiation with intraoperative electrons: using gec astro. Recommendations as guidance for patient selection. *Radiother Oncol* 2013; 106: 21-27.
- Vaidya J, Wenz F, Bulsara 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 randomized trial. *Lancet* 2014; 383: 603-613.
- Vaidya J, Wenz F, Bulsara 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 randomized trial. *Lancet* 2014; 383: 603-613.
- Vaidya JS, Bulsara M, Baum M, et al. Long term survival and local control outcomes from single dose targeted intraoperative radiotherapy during lumpectomy (TARGIT-IORT) for early breast cancer: TARGIT-A randomised clinical trial. *BMJ* 2020; 370: 2836.
- Orecchia RV, Veronesi U, Maisonneuve M, et al. Intraoperative irradiation for early breast cancer (ELIOT): long-term recurrence and survival outcomes from a single-centre, randomized, phase 3 equivalence trial. *Lancet Oncol* 2021; 22(5): 597-608.
- Silverstein MJ, Fastner G, Maluta S et al. Intraoperative radiation therapy: a critical analysis of the ELIOT and TARGIT trials. Part 1-ELIOT. *Ann Surg Oncol* 2014; 21(12): 3787-3792.
- Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomized controlled equivalence trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(13): 1269-1277.
- Silverstein MJ, Fastner G, Maluta S et al. Intraoperative radiation therapy: a critical analysis of the ELIOT and TARGIT trials. Part 1-ELIOT. *Ann Surg Oncol* 2014; 21(12): 3787-3792.
- Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radio-

therapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomized, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376(9735): 91–102. Erratum in: *Lancet*. 2010; 376(9735): 90.

21. Silverstein MJ, Fastner G, Maluta S et al. Intraoperative radiation therapy: a critical analysis of the ELIOT and TARGIT trials. Part 2–TARGIT. *Ann Surg Oncol* 2014; 21(12): 3793–3799.

22. Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74(4): 987–1001.

23. Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomized, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376(9735): 91–102. Erratum in: *Lancet*. 2010; 376(9735): 90.

24. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M et al. TARGIT trialists' group. Riskadapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomized trial. *Lancet* 2014; 383(9917): 603–613. Erratum in: *Lancet* 2014; 383(9917): 602.

25. Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomized, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376(9735): 91–102. Erratum in: *Lancet* 2010; 376(9735): 90.

26. Fernando IN, Ford HT, Powles TJ et al. Factors affecting acute skin toxicity in patients having breast irradiation after conservative surgery: a prospective study of treatment practice at the Royal Marsden Hospital. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1996; 8(4): 226–233

## DEBATE

**Dr. Terrier:** Ponemos en discusión el trabajo de la Dra. Vildoza.

**Dra. Azar:** Felicidades por el trabajo. Te quería preguntar si han hecho alguna comparación de la radioterapia intraoperatoria vs. la APBI con radioterapia externa, porque acá vos hablás de irradiación con volumen total, porque la bibliografía dice que son equivalentes y tiene, la radioterapia externa algunos beneficios como que conocés ya el estadio final, los márgenes, los ganglios y demás, porque acá la radioterapia intraoperatoria termina siendo un “boost” cuando tenés que irradiar toda la mama y a lo mejor esa paciente no tenía indicación de “boost”. Además condiciona, que tenés que hacerlo, la herida sobre el tumor para poder hacer la radioterapia intraoperatoria que en la radioterapia externa, la APBI externa, vos ponés los clips, irradian esa zona y también tiene el beneficio de menos días. Entonces, no sé si ustedes han hecho alguna experiencia para comparar APBI con radioterapia externa con IORT.

**Dra. Vildoza:** No. Todavía no hay en la bibliografía trabajos que comparen IORT con APBI, pero sí, dentro de los beneficios, tenemos 5 días de tratamiento con APBI que se compararía con radioterapia intraoperatoria.

**Dra. Azar:** Sí, coincido.

**Dr. Terrier:** Te felicito, muy interesante. No se hacen comparaciones porque es raro que haya grupos que hagan todo, por ahí ustedes seleccionaron esta técnica y es válida, pero las otras también lo son. Entiendo que todas son para grupos muy seleccionados.

**Dra. Vildoza:** Sí, pacientes de muy bajo riesgo.

**Dr. Terrier:** Las guías tanto de ASTRO como de ESTRO, casi todas tienen dos versiones que se fueron modificando un poquito y ustedes en la comparación, que está muy buena, por ejemplo en el tamaño, eligen la más beneficiosa, la de los 3 cm. ¿Eso fue por selección de ustedes?

**Dra. Vildoza:** Sí.

**Dr. Terrier:** Te felicito.