

RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA CON INTRABEAM EXPERIENCIA DE LA UNIDAD DE MASTOLOGÍA CLÍNICA LEOPOLDO AGUERREVERE Y ONCOBEAM

RICARDO PAREDES H, GERARDO HERNÁNDEZ M, ALECIA COSSON B, CLAUDIA GONZÁLEZ C, JUAN HERNÁNDEZ R, JOSÉ GHALEBR, FRANCISCO DONA, GIUSEPPE PASQUALE, ADRIANA PESCI-FELTRI, ÁLVARO GÓMEZ, ELIZABETH GONZÁLEZ, MARÍA MERCEDES BENÍTEZ, WENDY HURTADO, NÉSTOR SÁNCHEZ, IVO RODRÍGUEZ

TRABAJO GANADOR PREMIO "DR. ALEJANDRO CALVO LAIRET" 2016

RESUMEN

OBJETIVO: La evolución de la radioterapia siguiendo la filosofía del menor tratamiento posible, resultado más efectivo, con menos complicaciones y mejor calidad de vida; llevó a desarrollar la radioterapia parcial acelerada y radioterapia intraoperatoria, motivo de nuestra revisión. La aplicación de esta en pacientes adecuadamente seleccionados representa que en un mismo tiempo quirúrgico realizamos cirugía con resección de tumor primario, evaluamos extensión locoregional con ganglio centinela y consolidamos tratamiento local con radioterapia entregando una dosis única o "boost". **MÉTODO:** Selección del paciente es crucial para el éxito del método, nuestro protocolo de inclusión para IORT único se realiza según estudio TARGIT-A. Desde septiembre 2013-junio 2016, 267 pacientes tratados con unidad INTRABEAM, edades entre 28-87 años de los cuales 56 % fueron tratamientos únicos, 44 % tratamientos tipo "boost" para luego complementar con radioterapia externa a toda la mama. **RESULTADOS:** El procedimiento es bien tolerado, los efectos secundarios más relevantes son 13 % de seromas y 15 % fibrosis, que en su mayoría es leve y disminuye con el tiempo. No hubo necrosis en bordes o dehiscencia de herida. Pacientes tratadas con protocolo de IORT único que poseen implantes mamarios no sufrieron complicaciones. Resultados estéticos excelentes. No hemos tenido recidivas, pero tenemos muy corto tiempo de seguimiento. **CONCLUSIÓN:** La radioterapia intraoperatoria con Intrabeam es un procedimiento seguro y práctico. Permite en un solo tiempo el tratamiento del cáncer, con el consiguiente ahorro de tiempo, dinero, menor afectación emocional de la paciente.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, mama, radioterapia, Intrabeam, resección, resultados.

SUMMARY

OBJECTIVE: The evolution of radiotherapy following the philosophy of the less treatment possible, with best effective treatment, with fewer complications and better quality of life; it took to develop the accelerated partial radiotherapy and intraoperative radiotherapy, reason for our review. The application of this in properly selected patients is that in a same surgical time we performed surgery with resection of the primary tumor, evaluate locoregional with sentinel lymph node extension and consolidate local treatment with radiotherapy delivering a single dose or "boost". **METHOD:** The patient selection is crucial to the success of the methods; our inclusion for single IORT protocol is performed according to TARGIT-A study. From September 2013-June 2016, 267 patients treated with INTRABEAM unit, aged 28-87 years of which 56 % were unique treatments, 44 % treatment type "boost" to then complement with external radiotherapy entire breast. **RESULTS:** The procedure is well tolerated, the most relevant effects are 15 % and 13 % seroma and fibrosis, which is mostly mild and decreases with time. There was no necrosis in edges or wound dehiscence. The patients treated with Protocol IORT unique who possessing implants breast not suffered complications. Excellent aesthetic results are obtained. We haven't had recurrences, but we have very short time tracking. **CONCLUSION:** Intraoperative radiotherapy with Intrabeam is a safe and practical procedure, allows in an only time the treatment of the cancer, with the consequent saving of time, money, less involvement emotional of the patient.

KEY WORDS: Cancer, breast, radiation therapy, Intrabeam, resection, results.

Recibido: 18/09/2016 Revisado: 30/09/2016
Aceptado para publicación: 12/12/2016

Correspondencia: Dr. Ricardo Paredes H. Clínica Leopoldo Aguerrevere, Caracas, Venezuela. Tel:+58 4166272847 E-mail: raparedesh@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La radioterapia externa ha sido fundamental para el tratamiento y control locorregional del cáncer de mama ⁽¹⁾, demostrando una disminución significativa en la recidiva local y la mortalidad de los pacientes ^(2,3). Así como la cirugía mamaria ha evolucionado desde la mastectomía radical de Halsted, pasando por la radical modificada a la cirugía preservadora y terminando en el ganglio centinela; siguiendo la filosofía del menor tratamiento posible para lograr el resultado más efectivo, con menos complicaciones y mejor calidad de vida; la radioterapia sigue una evolución análoga desde el uso de cobalto a los aceleradores lineales con radioterapia conformada, parcial acelerada y braquiterapia. De estas últimas, la radioterapia intraoperatoria (*IORT* de sus siglas en inglés), que es el motivo de nuestra revisión, ha representado un paso agigantado en la simplificación de los tratamientos, con mayores o similares resultados y menos efectos colaterales que los tratamientos estándar.

La omisión de la radioterapia está asociada a un incremento en la recidiva, aún en pacientes de buen pronóstico ⁽⁴⁾. El 80 %-90 % de las recidivas, con o sin radioterapia, se localizan en las adyacencias al lecho tumoral de la lesión primaria, lo que sugiere que la aplicación de la radioterapia directamente al mismo lograría un control local similar a la radioterapia externa completa de la mama, en pacientes seleccionados ⁽⁵⁾, evitando la irradiación de tejido sano que eventualmente no presentaría recidivas. Unos minutos de *IORT* sustituye de 4 a 6 semanas de radioterapia externa (RTE) cuando se utiliza como tratamiento único, 0,1 a 2 semanas de RTE si se utiliza como refuerzo (*boost*).

La RTE tiene efectos secundarios conocidos tales como dermatitis, hiperpigmentación, atrofia cutánea, osteorradionecrosis, neumonitis,

toxicidad cardíaca en los tratamientos de la mama izquierda, etc. Al irradiar directamente el lecho tumoral y solamente centímetros del tejido adyacente, la *IORT* permite una mayor eficiencia del tratamiento al tejido afectado, con menor efecto a los tejidos sanos y órganos cercanos.

La aplicación de la *IORT* en pacientes adecuadamente seleccionados representa que en un mismo tiempo quirúrgico realizamos la cirugía con resección de tumor primario, evaluamos la extensión locorregional con el ganglio centinela y consolidamos el tratamiento local con la radioterapia.

En el año 2001, Vaidya y col. ⁽⁶⁾ describen el uso de fotones en un sistema portátil novedoso que entrega una radioterapia conformal de rápida atenuación y reduce el daño a distancia llamado INTRABEAM (*Carl Zeiss Surgical Oberkochen, Alemania*®) y con su primer ensayo con el nombre de TARGIT (*targeted intraoperative radiotherapy*) inician los estudios para comparar este tipo de radioterapia con la radioterapia externa convencional. Dicho sistema es el que utilizamos actualmente.

En esta publicación hacemos un seguimiento de nuestra experiencia con la *IORT*, complementando lo presentado anteriormente ⁽⁷⁾ por la Unidad de Mastología de la Clínica Leopoldo Aguerrevere e incluyendo al equipo Oncobeam.

MÉTODO

Según la técnica descrita en nuestra publicación ⁽⁸⁾, desde septiembre de 2013 hemos utilizado el dispositivo INTRABEAM (*Carl Zeiss Surgical Oberkochen, Alemania*®) (Figura 1) para administrar la *IORT*. Este consiste en un pequeño generador de fotones provenientes de acelerar electrones a través de una sonda de 10 cm de longitud y 3,2 mm de diámetro que al colisionar con un target de oro producen rayos X de baja energía (~50 kV) estos son emitidos

de manera isotrópica (Figura 2). La punta del generador se convierte en una fuente de radiación que se somete a un control de calidad previo a cada tratamiento.

Sobre la sonda se coloca un aplicador esférico con el diámetro adecuado para cubrir toda la superficie de la cavidad en el lecho tumoral y así obtener una distribución homogénea de dosis en todos los márgenes, para ello contamos con aplicadores con punta esférica de diámetros que

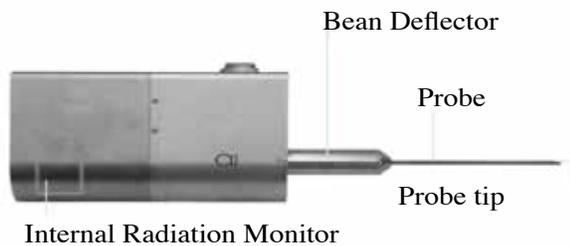


Figura 1. INTRABEAM®.

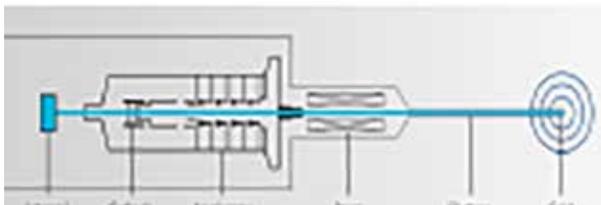


Figura 2. Generador de Rayos X.

varían en un rango de 1,5 cm a 5 cm aumentando en 0,5 cm cada uno (Figura 3).



Figura 3. Aplicadores esféricos.

La selección del paciente es crucial para el éxito del tratamiento. Nuestro protocolo de inclusión para *IORT* único se realiza según lo indicado en el estudio TARGIT-A⁽⁹⁾ y consiste de los siguientes requisitos (Cuadro 1).

Los pacientes que no cumplan con estos requisitos son estudiados, según sea el caso, para clasificar a la *IORT* tipo *boost* o refuerzo. De la misma manera y siguiendo el estudio antes mencionado, solo tratamos los pacientes según el protocolo del grupo pre-patología,

Cuadro 1. Requisitos para *IORT* único

| | |
|----------------------------|-----------------------|
| Edad | > 45 |
| Tipo histológico | Ductal infiltrante |
| Ganglio centinela | Negativo |
| Receptor hormonal | Al menos uno positivo |
| Herb2-neu | Negativo |
| Tamaño del tumor | < 2 cm |
| Márgenes | Negativo |
| Infiltración linfovascular | Ninguna |
| Componente intraductal | < 25 % |

descrito en el mismo trabajo y que consiste en la tumorectomía, evaluación intraoperatoria del tumor, ganglio centinela e Intrabeam en el mismo acto operatorio.

Realizamos una mastectomía parcial oncológica (tumorectomía) con márgenes adecuados, la muestra es enviada a anatomía patológica para verificar que los márgenes estén sin enfermedad, en lesiones subclínicas se envía la muestra primero al servicio de radiología para constatar la resección de la lesión, previa colocación de semilla de yodo 125 (ROLL) o el arpón. Se realiza la biopsia del ganglio centinela (Figura 4).



Figura 4. Extracción del ganglio centinela.

Una vez completada la tumorectomía y confirmada la negatividad de los márgenes por el servicio de patología, ampliando los mismos de ser necesario, se desarrolla un bolsillo en el lecho tumoral con la finalidad que el aplicador esférico cubra la cavidad (Figura 5).

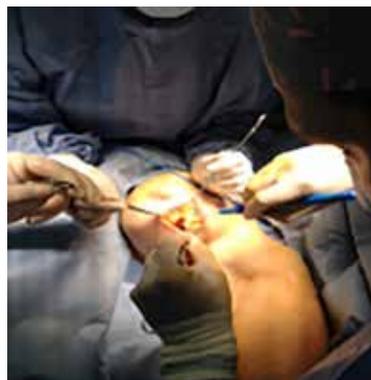


Figura 5. Diseño del bolsillo.

Se selecciona un aplicador con el diámetro adecuado y es insertado en la cavidad quirúrgica evitando espacios libres entre dicha cavidad y el aplicador, para garantizar la entrega de la dosis establecida. El bolsillo se cierra en su parte superior con una sutura tipo jareta (Figura 6). Se separa la piel suprayacente, ya sea con un retractor bucal, gasa húmeda o puntos de sutura, la colocación de gasas ha resultado la más práctica y efectiva (Figura 7).



Figura 6. Cerrando bolsillo.



Figura 7. Aplicador colocado con retractor bucal.

A continuación se colocan protectores de tungsteno sobre la paciente para atenuar la radiación dispersa. Los rayos X interactúan con el tejido blando entregando toda su energía, resultando en una rápida atenuación de exposición, lo que permite realizar el tratamiento en el quirófano sin necesidad de blindaje adicional (Figura 8).



Figura 8. Intrabeam y protectores de tungsteno colocados en el paciente.

El tiempo de tratamiento es calculado individualmente dependiendo de la dosis, el tamaño del lecho tumoral y por consecuencia el tamaño del aplicador. Cada aplicador tiene un factor de atenuación que toma en cuenta la dispersión generada por su tamaño. Para tratamientos únicos se aplica una dosis de 20 Gy a 2 mm de profundidad en el lecho tumoral y para un tratamiento tipo *boost* la dosis es de 20 Gy a dicha superficie durante la cirugía para luego recibir el complemento de RTE.

Luego de administrar el tratamiento con Intrabeam se colocan clips de titanio en el lecho tumoral y axila, se reconstruye el lecho tumoral completando el procedimiento. El desarrollo de colgajos para realizar el bolsillo que aloja y cubre la esfera, ayuda en este momento para la reconstrucción mamaria y lograr un resultado estético adecuado.

Se han tratado un total de 267 pacientes, con edades comprendidas entre 28 y 87 y un promedio de 59 años (Cuadro 2).

Cuadro 2. Edad de pacientes tratados con Intrabeam

| Edad | Número | (%) |
|--------------------------|--------|-----|
| <30 | 3 | 1 |
| 30-40 | 9 | 3 |
| 41-45 | 25 | 9 |
| 46-50 | 31 | 12 |
| 51-55 | 34 | 13 |
| 56-60 | 37 | 14 |
| 61-65 | 46 | 17 |
| 66-70 | 36 | 13 |
| 71-75 | 24 | 9 |
| 76-80 | 15 | 6 |
| >80 | 7 | 3 |
| Total pacientes tratados | 267 | |
| Promedio edad | 59 | |

De estos 267 pacientes, 150 fueron tratamientos únicos y 117 fueron boost (Cuadro 3).

Para tratamientos únicos, las edades están entre 44 y 87 años, con un promedio de 61 años (Cuadro 4).

Para tratamientos *boost* dichas edades oscilan entre 30 y 85 años, con un promedio de 56 (Cuadro 5).

El promedio de edad del grupo boost es 5 años menor porque incluimos a pacientes más jóvenes cuyo tratamiento Intrabeam será complementado con RTE, con el beneficio de reducir en una o dos semanas el tratamiento de RTE, lo cual es un

Cuadro 3. Porcentaje de pacientes tratados como único o *boost*

| Tipo de Tratamiento | Número | (%) |
|--------------------------|--------|-----|
| Tratamiento único | 150 | 56 |
| Tratamiento <i>boost</i> | 117 | 44 |
| Total pacientes tratados | 267 | |

Cuadro 4. Edad de pacientes con tratamiento único

| Tratamiento único Edad | Número | (%) |
|---------------------------|--------|-----|
| <30 | 0 | 0 |
| 30-40 | 0 | 0 |
| 41-45 | 6 | 4 |
| 46-50 | 17 | 11 |
| 51-55 | 23 | 15 |
| 56-60 | 24 | 16 |
| 61-65 | 33 | 22 |
| 66-70 | 23 | 15 |
| 71-75 | 12 | 8 |
| 76-80 | 8 | 5 |
| >80 | 4 | 3 |
| Total pacientes | 150 | |
| Promedio edad | 61 | |

Cuadro 5. Edad de pacientes con dosis *boost*

| Tratamiento <i>boost</i> Edad | Número | (%) |
|----------------------------------|--------|-----|
| <30 | 3 | 3 |
| 30-40 | 9 | 8 |
| 41-45 | 19 | 16 |
| 46-50 | 14 | 12 |
| 51-55 | 11 | 9 |
| 56-60 | 13 | 11 |
| 61-65 | 13 | 11 |
| 66-70 | 13 | 11 |
| 71-75 | 12 | 10 |
| 76-80 | 7 | 6 |
| >80 | 3 | 3 |
| Total pacientes | 117 | |
| Promedio edad | 56 | |

beneficio sobre todo en pacientes con domicilio lejano a los centros de radioterapia.

En el Cuadro 4, incluimos 6 pacientes (4%) del grupo Intrabeam con tratamiento único menores de 45 años. Esto se debe a que las características del tumor tales como tipo histológico, tamaño tumoral, grado histológico y nuclear y estado de la axila, lo colocaban en un grupo de muy bajo riesgo y, en mutuo acuerdo con la paciente se decidió incluirla en este grupo.

RESULTADOS

Con un seguimiento máximo de 33 meses y un seguimiento medio de 12 meses, todavía no poseemos una data estadística con resultados significativos en lo que respecta a sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global. Desde el inicio de nuestra experiencia en septiembre 2013, no se han presentado recidivas locales ni enfermedad a distancia en ninguno de los 267 pacientes tratados tanto como tratamiento único

o *boost*. Todos los pacientes han cumplido con su seguimiento. Los controles han sido trimestrales en el primer año y semestrales en el segundo, realizando mamografías y ecos mamarios anuales. Los cambios imaginológicos del tratamiento con Intrabeam presentan menos edema de piel o aumento densidad mamaria, que caracterizan a los tratamientos con RTE (Figura 9, 10).



Figura 9. Cicatriz quirúrgica sin deformidad.

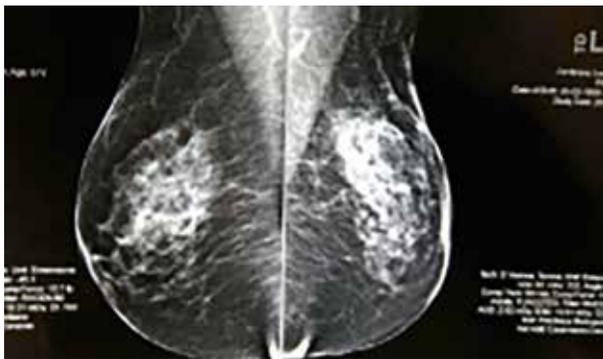


Figura 10. Mamografía posterior a tratamiento mama izquierda.

Los efectos secundarios más relevantes son un 13 % de colecciones serosas y 15 % de fibrosis, que en su mayoría es leve y disminuye con el tiempo (Cuadro 6). No hubo necrosis en los

Cuadro 6. Complicaciones

| Tipo de Complicación | Número de pacientes | % |
|----------------------|---------------------|-------|
| Colección serosa | 35 | 13 |
| Fibrosis | 40 | 15,00 |

bordes o dehiscencia de la herida, como está descrito en la literatura ⁽⁹⁾.

Solo una paciente tratada como *boost* con un tumor de 1,2 cm, con una micrometástasis en el ganglio centinela tuvo una complicación mayor, presentando a los 3 meses un cuadro inflamatorio, mastitis y absceso en el lecho operatorio. Ameritó re-intervención con el hallazgo de una necrosis severa. No fue incluida en el protocolo porque el complemento de RTE lo recibió en otra unidad de radioterapia diferente a la nuestra.

En nuestra experiencia, las pacientes tratadas con protocolo de *IORT* único que poseen implantes mamarios no sufrieron complicaciones. Los resultados estéticos fueron excelentes (Figura 11, 12,13).

Según una encuesta realizada a un grupo de nuestros pacientes tratados con RTE o Intrabeam, con respecto a satisfacción y calidad de vida, se



Figura 11. Prótesis e Intrabeam.



Figura 12. Mamografía MLO.

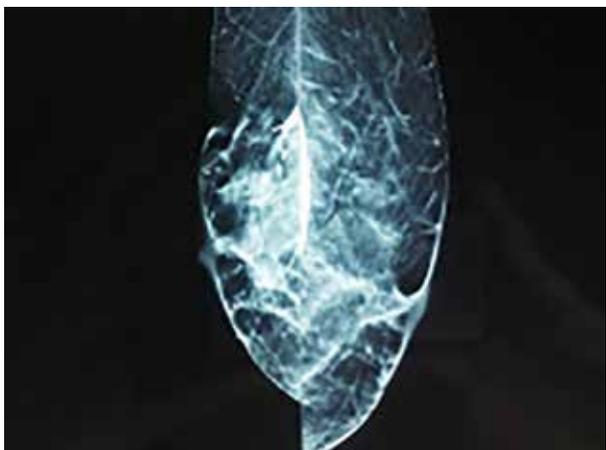


Figura 13. Mamografía CC.

pudo concluir que factores tales como tatuaje, discomfort, dolor en la mama o en la herida operatoria, quemadura de la piel, dolor en el brazo o dificultad en el retorno a la rutina diaria o trabajo fueron casi inexistentes en las pacientes tratadas con Intrabeam⁽¹⁰⁾.

No hubo necesidad de re-intervención por márgenes comprometidos en el informe definitivo de la biopsia.



Figura 14. Resultado estético.



Figura 15. Resultado estético.

DISCUSIÓN

Los cambios en el tratamiento del cáncer de mama son inmensos, particularmente en los últimos 15 años, demostrando que las terapias actuales más conservadoras han sido equivalentes a terapias previas más radicales en lo que respecta a supervivencia global y libre de enfermedad, con el consiguiente logro de una mayor calidad de vida

y menor frecuencia de efectos secundarios ⁽¹¹⁻¹⁴⁾.

La RTE a toda la mama comprende de 45-50 Gy en fracciones diarias por 4-5 semanas, con la aplicación adicional de un refuerzo o *boost* externo de 10-16 Gy al lecho tumoral, lo que agrega una o dos semanas más al tratamiento; esto lleva a un excelente control local del tumor y una recurrencia local de alrededor del 6 %, con un seguimiento medio de 10 años. Sin embargo, en vista de la baja frecuencia de recurrencias, el concepto de irradiación parcial acelerada de la mama ha ganado interés con respecto a varios métodos ⁽¹⁵⁾. Este hecho ha dirigido nuevos enfoques en la radioterapia, ajustándose a la porción de la mama considerada de alto riesgo para desarrollar recurrencia local.

IORT es un método que ofrece la ventaja de delimitar el lecho tumoral con control visual durante la cirugía, con una excelente homogeneidad de dosis y un alto control de protección de tejidos y órganos adyacentes ^(16,17), disminuyendo, por ejemplo, significativamente la irradiación al corazón y pulmón, y por consiguiente el riesgo de complicaciones tardías.

El tratamiento es aplicado antes que las células tumorales tengan tiempo de proliferar; al momento de la cirugía las células tienen una mayor vascularidad y metabolismo aeróbico, lo que las hace más radio-sensibles que luego de varias semanas poscirugía, donde ocurren alteraciones vasculares y fibrosis que disminuyen la oxigenación en el área a tratar ⁽¹⁶⁾.

Estudios histopatológicos en mujeres seleccionadas para cirugía conservadora de mama han demostrado que es improbable que la extensión microscópica de células malignas alcance más de 1 cm ⁽¹⁶⁾, por lo que la recurrencia local muy probablemente se genera de células que rodean el tumor primario y no de focos tumorales adicionales; esto sugiere que el blanco primario que requiere tratamiento adyuvante con radioterapia, luego de la tumorectomía (con márgenes negativos), está probablemente

limitada a un área de 2 cm alrededor de los bordes del lecho de resección quirúrgica ^(16,17). Tomando esto en cuenta, para evitar riesgos de recurrencia, se indica una dosis a 2 mm de profundidad del lecho tumoral, que entrega entre 7 y 8 Gy a un 1 cm de distancia del foco, y al sumar los márgenes resecaos por la tumorectomía, amplía el área de tratamiento e incluye el volumen deseado. En pacientes seleccionados, este método reduce el volumen mamario tratado y la duración del tratamiento sin disminución en la sobrevida.

Al analizar la evidencia existente con *IORT* como tratamiento único o en combinación con RTE, la mayoría de los trabajos incluyen una población pequeña, heterogénea. Carecen de aleatorización adecuada y de suficiente seguimiento.

La radioterapia intraoperatoria con electrones (ELIOT) fue iniciada en el Instituto Europeo de Oncología en 1999. Veronesi y col., en 2010 ⁽¹⁸⁾ evaluaron 1 822 pacientes tratados con radioterapia de electrones vs., RTE, luego de cirugía conservadora. El riesgo a recidiva fue 4,4 % vs., 0,4 % respectivamente y una mortalidad similar (96,8 % vs., 96,9 %), pero con menos efectos secundarios en el grupo *IORT*. Concluyeron que debía haber una mejor selección de pacientes. Intra y col. ⁽¹⁹⁾ usando la misma técnica ELIOT en 355 pacientes, algunos con contra indicaciones para RTE (Enfermedad de Hodgkin previamente irradiada, cardiopatías, etc.), evidenciaron una recidiva del 0,8 % ⁽¹⁹⁾.

Otras publicaciones que evalúan la radioterapia acelerada usando braquiterapia y radioterapia para estadios tempranos de cáncer de mama han confirmado la eficiencia de este tipo de tratamiento ⁽²⁰⁻²²⁾.

Vaidya y col., en su publicación en el 2010 ⁽⁹⁾, demostraron la ausencia de diferencia significativa, en términos de recurrencia local a 4 años, en 2 232 pacientes aleatorios a recibir RTE vs., *IORT* 50 kV (Intrabeam). El riesgo fue de 0,95 % para la RTE y de 1,2 % para el

Intrabeam, con una $P=0,41$. No hubo diferencias en sobrevida entre ambos grupos pero si una menor tasa de muertes no relacionadas al cáncer mamario ($P=0,0086$). La frecuencia de complicaciones y toxicidad fue similar en ambos grupos, pero la radio-toxicidad grado 3 fue mayor en la RTE. Este trabajo concluye que en pacientes seleccionados, la dosis única de radioterapia intraoperatoria aplicada durante la cirugía debe ser considerada como una alternativa a la RTE convencional.

Con la data de este trabajo, en el 2013 Vaidya y col., presentaron un póster en Saint Gallen concluyendo que la omisión de la RTE a la mama, luego de realizar la biopsia del ganglio centinela en pacientes con buen pronóstico no aumenta la recidiva axilar.

En el TARGIT-B, Vaidya y col., demostraron que la aplicación del Intrabeam como *boost*, junto con RTE luego de la cirugía conservadora, era tan efectivo como el *boost* administrado de manera convencional con la RTE, con probables menos efectos colaterales⁽²³⁾.

En el 2014 Vaidya y col., publicaron su seguimiento a 5 años y un primer análisis de sobrevida global. Al comparar el grupo total el riesgo de recidiva a 5 años con TARGIT fue de 3,3 % vs., 1,3 % con RTE, no demostrando inferioridad en el TARGIT. El TARGIT pre-patología tuvo resultados similares a la RTE (3,3 % vs., 1,1 %) sin diferencia significativa, la cual si se evidenció en el grupo pos-patología (5,4 % vs. 1,7 %). Con respecto a la sobrevida global para cáncer de mama no hubo diferencia significativa (2,6 % vs., 1,9 %) $P=0,56$, pero las muertes no relacionadas a cáncer de mama si fueron significativamente menores en el TARGIT (1,4 % vs. 3,5 %) $P=0,0086$. Al igual que en el 2010, vuelven a concluir que el Intrabeam junto a la cirugía conservadora es una opción a la RTE en pacientes seleccionados.

En el análisis crítico que publicó Silverstein⁽²⁵⁾ sobre el ELIOT y el TARGIT-A, considera que

con 5,8 años de seguimiento medio, existe un subgrupo de pacientes en los que la radioterapia intraoperatoria con electrones (IOERT) es aceptable. Con 29 meses de seguimiento medio con Intrabeam, los resultados de la *IORT* son prometedores, pero se requiere mayor seguimiento a largo plazo. Los pacientes del grupo pre-patología parecieran ser los mejores candidatos para la *IORT*, pero se necesita que la data este más madura y mantener estrictos protocolo de inclusión y seguimiento.

La utilización de la *IORT* en nuestros pacientes, ha representado un importante avance en el logro del estado del arte en nuestra práctica mastológica diaria. La posibilidad de tratar durante el acto quirúrgico el cáncer de mama de manera locorregional, es el mayor premio que tiene una paciente con diagnóstico temprano de su enfermedad. De la misma manera es una demostración del trabajo en equipo cirujano-radioterapeuta-físico médico.

El protocolo de trabajo siguiendo los criterios de selección de los pacientes para el TARGIT-A pre-patología ha permitido incluir pacientes de bajo riesgo para recidiva, que se benefician mejor del tratamiento único y nos permite seleccionar de manera adecuada a aquellos para tratamiento tipo *boost*, aplicando el tratamiento completo en minutos a los primeros y disminuyendo en aproximadamente 2 semanas el tratamiento radiante a los segundos, con el consiguiente ahorro de tiempo y dinero e incluso el beneficio psicológico de eliminar de 4 a 6 semanas de asistencia diaria a la radioterapia, sobre todo en nuestro país, con escasos equipos en funcionamiento.

De las 267 pacientes, 56 % 150 clasificaron para tratamiento único, lo que representa un mayor porcentaje de pacientes con diagnóstico temprano, entre otras características, que los hacen entrar en este grupo de tratamiento. El promedio de edad para ambos grupos, de 56 y 61 años, demuestra que existen en nuestro país

muchos casos de cáncer de mama en mujeres relativamente jóvenes. El 23 %⁽²⁷⁾ de las pacientes en tratamiento tipo *boost* son menores de 45 años y 11 pacientes menores de 40, lo que confirma este hecho, sin tomar en cuenta que un grupo importante de ellas no clasifica para radioterapia intraoperatoria por presentarse con estadios mayores de la enfermedad. Por otro lado, el 30 % de las mujeres de la muestra total (267) son mayores de 66 años (82), la aplicación de radioterapia como tratamiento único o la disminución en los días de tratamiento, representa una mejoría en su calidad de vida, al no tener que movilizarse diariamente a la unidad de radioterapia. Si tomamos en cuenta solo los casos de tratamiento único, el 31 % de esas 150 pacientes (47) no tuvo que asistir a unidades de radioterapia, descongestionando las mismas y permitiendo además, dar tratamiento a otras pacientes con otras patologías, gran beneficio para un país con escasos dispositivos y centros de radioterapia.

La rapidez en la administración del tratamiento, la poca adecuación que amerita el área operatoria para aplicar las radiaciones, con el consecuente ahorro económico y la escasa o nula exposición del personal a las radiaciones hacen a este método muy atractivo.

Tenemos muy pocas complicaciones, con una frecuencia un poco mayor de colecciones serosas y fibrosis parcial localizada (13 % y 15 % respectivamente) que las vistas en el tratamiento estándar de RTE, pero mucho menor edema mamario y dermatitis actínica. Al año de seguimiento prácticamente no hay señales del tratamiento radiante aplicado.

No hemos tenido recidivas, pero es cierto que tenemos muy corto tiempo de seguimiento. También hemos sido estrictos en la selección de pacientes para tratamiento único y toda paciente que sale del protocolo se complementa con RTE. Las pacientes tratadas de esta manera, Intrabeam como *boost* + RTE han evolucionado muy bien

en el seguimiento del TARGIT-A. Los casos con ganglio centinela positivo reciben complemento de RTE, incluso con micrometástasis.

Hemos podido utilizar la *IORT* en pacientes con morbilidades importantes o contraindicaciones para RTE, como problemas cardíacos o pulmonares. Incluso tratamiento previo de linfoma en un caso. Esto hace que este método de tratamiento sea un recurso más en las posibilidades terapéuticas con las que contamos. Su versatilidad también se demuestra con la cirugía oncoplástica, donde muchas veces la rotación de colgajos hace que el lecho tumoral no quede donde inicialmente se realizó la resección. Al aplicar el Intrabeam, nos aseguramos de irradiar exactamente el lecho tumoral, ya sea como tratamiento único o como *boost*, aunque posteriormente lo rotemos durante este tipo de cirugía.

En pacientes portadoras de prótesis mamarias, los resultados estéticos son adecuados, con muy pocos efectos secundarios comparados con la RTE.

El seguimiento con imágenes es igual al de los tratamientos convencionales.

La radioterapia intraoperatoria con dispositivo Intrabeam es un procedimiento seguro y práctico. Permite en un solo tiempo el tratamiento del cáncer de mama, con el consiguiente ahorro de tiempo, dinero, menor afectación emocional de la paciente y con una efectividad similar a la RTE convencional, en pacientes seleccionados.

Falta mayor seguimiento para asegurar la seguridad de este método.

REFERENCIAS

1. Veronesi U, Banfi A, Saccozzi R, Salvadori B, Zucali R, Uslenghi C, et al. Conservative treatment of breast cancer. *Cancer*. 1977;39(Suppl 6):S2822-2826.
2. 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(1):6-11.
3. Fisher B, Bauer M, Margolese R, Poisson R, Pilch Y, Redmond C, et al. Five years results of a randomized trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 1985;312(11):665-663.
 4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, 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 randomized trials. *Lancet*. 2011;378(9804):1707-1716.
 5. Baum M, Vaidya JS, Mittra I. Multicentricity and recurrence of breast cancer. *Lancet*. 1997;349(9046):208.
 6. Vaidya JS, Baum M, Tobias JS, D'Souza DP, Naidu SV, Morgan S, et al. Targeted intra-operative (TARGIT): An innovative method of treatment for early breast cancer. *Ann Oncol*. 2001;12(8):1075-1080.
 7. Hernandez G, Paredes R, Cosson A, Gonzalez C, Hernandez J, Rodriguez I, et al. Intraoperative Radiation Therapy (Intrabeam). Experience at the Mastology Unit Leopoldo Aguerrevere Clinic. *JCT*. 2015;6(10):932-942.
 8. Paredes R, Hernández G, Cosson A, González C, Hernández JR, Rodríguez I. Radioterapia Intraoperatoria (Intrabeam). Técnica de aplicación. Experiencia en la Unidad de Mastología Clínica Leopoldo Aguerrevere. *Rev Venez Oncol*. 2015;27(1):30-36.
 9. Vaidya JS, Baum M, Tobias JS, Wenz F, Massaruts S, Keshtgar M, et al. Targeted intra-operative 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.
 10. Chirico S, Paredes R, Soto A. Trabajo de tesis de 5to año de bachillerato. [Disertación] Caracas, Venezuela: Colegio Emil Friedman; 2014.
 11. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347(16):1233-1234.
 12. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, Galimberti V, Luini A, Veronesi PL, et al. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: Long term results of a randomizer trial. *Ann Oncol*. 2001;12(7):997-1003.
 13. [No authors List]. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *N Engl J Med*. 1995;333(22):1444-1455.
 14. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence a 15-years survival: An overview of the randomized trials. *Lancet*. 2005;366(9503):2087-2106.
 15. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10 years results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol*. 2007;25(22):3259-3265.
 16. Maffuz A, Huerta J, Rodríguez S. En: Sánchez E, Sánchez C, Erazo M, editores. Cirugía conservadora y radioterapia intraoperatoria. Cáncer de mama, actualidades y controversias. México: Editorial Alfíl SA; 2015.p.259-268.
 17. Ohtake T, Abe R, Kimijima I, Fukushima T, Tsuchiya A, Hoshi K, et al. Intraductal extension of primary invasive breast carcinoma treated by breast-conservative surgery. *Cancer*. 1995;76(1):32-45.
 18. Veronesi U, Orecchia R, Luini A, Galimberti V, Zurrada S, Intra M. Intraoperative radiotherapy during breast conserving surgery: A study on 1,822 cases treated with electron. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;124(1):141-151.
 19. Intra M, Leonardi C, Luini A, Veronesi P, Gennari R, Gatti G, et al. Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons in breast surgery: Broadening the indications. *Arch Surg*. 2005;140(10):936-939.
 20. Florczaka ZW, Roszaka A, Bratosa K, Milecki P, Karczewska-Dzionk A, Włodarczyk H. Intraoperative radiation therapy as part of breast conserving therapy of early breast cancer: Results of one year follow-up. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2013;18(2):107-111.
 21. Dubois JB, Hay M, Gely S, Saint-Aubert B, Rouanet P, Pujol H. IORT in breast carcinomas. *Front Radiat Ther Oncol*. 1997;31:131-137.
 22. Lemanski C, Azria D, Gourgon-Bourgade S, Gutowski M, Rouanet P, Saint-Aubert B, et al. Intraoperative radiotherapy in early-stage breast cancer: Result of the Montpellier phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3): 698-703.

23. Vaidya JS, Baum M, Tobias JS, Wenz F, Massarut S, Keshtgar M, et al. Long-term results of targeted intra-operative radiotherapy (TARGIT) boost during breast-conserving surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(4):1091-1097.
24. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, Tobias JS, Joseph DJ, Keshtgar M, et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from TARGIT-A randomized trial. *Lancet.* 2014;383(9917):603-613.
25. Silverstein M, Fastner G, Maluta S, Reitsamer R, Goer DA, Vicini F, et al. Intraoperative radiation therapy: A critical analysis of the Eliot and Targit Trials. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(12):3793-3799.