



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



TESIS DOCTORAL

Irradiación parcial acelerada en cáncer de mama mediante radioterapia externa y radioterapia intraoperatoria.

Autor: **XUAN LI**

Directores: **Manuel Algara López, Javier Sanz Latiesas**

Tutor: **Ramon Maria Pujol Vallverdú**

Programa de Doctorado en Medicina

Departamento de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

2022

Agradecimientos

Durante este tiempo aprendí una cultura distinta a la mía, perfeccioné el español y actualmente entiendo un poco el catalán. Conocí a diferentes personas en el Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital de Mar y he hecho nuevos amigos.

Vine desde China con el más grande deseo de obtener mi Grado de Doctor en Medicina y en estos cuatros años me siento muy satisfecha de todo el trabajo realizado y de todo lo que he aprendido.

Este trabajo de Tesis ha sido posible gracias al esfuerzo, el conocimiento y el apoyo de muchas personas.

En primer lugar, me gustaría dar las gracias a mi director de la presente tesis, Dr **Manel Algara López**, por darme la oportunidad de realizar este trabajo, enseñarme a investigar, motivarme y guiarme en este recorrido, y también por creer en mí y por su constante apoyo desde el inicio de mi Proyecto de Doctorado hasta la actualidad. Asimismo, me ha facilitado la estancia como observadora en el hospital del Mar y he aprendido aspectos clínicos y teóricos de su especialidad.

Destacar al **Dr Javier Sanz Latiesas**, Co-director de la tesis, por el tiempo que ha dedicado a enseñarme, me ayudó mucho en los estudios y los análisis estadísticos. Aprendí mucho de los aspectos teóricos y clínicos de la parte de radioterapia bajo su guía paciente, y por sus sugerencias y revisiones en los artículos publicados y esta tesis. Es difícil para mí expresarle mi gratitud con palabras, él despertó mi amor por la investigación médica.

También mi agradecimiento al **Dr Ramon Pujol Vallverdú** por su generosidad al aceptarme para ser tutorizada como Doctoranda, darme sus valiosos consejos y todo el apoyo para el desarrollo de esta Tesis.

Por último, mi gratitud a mi familia por su ayuda económica durante mi estancia en Barcelona sin la cual no hubiese podido realizar la presente tesis para adquirir mi grado de Doctor en Medicina. con todo mi cariño por su apoyo i estímulo incondicionales.

A todos, muchas gracias con todo mi cariño.

Listado de Abreviaturas

| | |
|-----------|--|
| ASTRO | American Society of Therapeutic Radiation Oncology |
| ASBS | American Society of Breast Surgeons |
| EORTC | European Organisation for Research and Treatment of Cancer |
| ELIOT. | Electron intraoperative treatment |
| EBCTCG | Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group |
| FDA | Food and Drug Administration |
| GEC-ESTRO | Groupe Européen de Curiethérapie - European Society for Radiotherapy & Oncology |
| HDR. | High dose rate |
| HER | Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano |
| ICM | Irradiación completa de la mama |
| IPA | Irradiación parcial de la mama |
| NSABP | National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project |
| QT | Quimioterapia |
| RIO | Radioterapia Intraoperatoria |
| RL | Recurrencia local |

| | |
|----------|----------------------------------|
| RTE-3D | Radioterapia externa 3 D |
| RE | Receptor de estrógeno |
| RP | Receptor de progesterona |
| RTOG | Radiation Therapy Oncology Group |
| RTE | Radioterapia Externa |
| TARGIT-A | Targeted intraoperative therapy |

Índice

| | |
|---|----|
| Resumen ----- | 15 |
| Summary ----- | 21 |
| 1.Introducción ----- | 25 |
| 1.1Cáncer de mama ----- | 27 |
| 1.1.1 Epidemiología----- | 27 |
| 1.1.2 Clínica del cáncer de mama----- | 30 |
| 1.1.3 Tratamiento del cáncer de mama----- | 31 |
| 1.2 Radioterapia en cáncer de mama----- | 32 |
| 1.2.1 Alteraciones del fraccionamiento----- | 35 |
| 1.2.2 Efectos secundarios de la irradiación----- | 37 |
| 1.2.2.1 Toxicidad cutánea aguda----- | 38 |
| 1.2.2.2.1Toxicidad cutánea crónica----- | 39 |
| 1.3 Radioterapia parcial de mama----- | 40 |
| 1.3.1 Criterios de selección de los pacientes para IPA----- | 42 |
| 1.3.2 Técnicas para la irradiación del lecho tumoral----- | 44 |
| 1.3.3 Modalidades de irradiación parcial acelerada----- | 45 |
| 1.3.3.1 Braquiterapia intersticial----- | 45 |
| 1.3.3.2 Braquiterapia endocavitaria: Mammosite----- | 46 |
| 1.3.3.3 Radioterapia intraoperatoria----- | 49 |
| 1.3.3.3.1Acelerador lineal de electrones móvil----- | 50 |
| 1.3.3.3.2 Sistema de rayos X de 50 Kv----- | 53 |

| | |
|--|------------|
| 1.3.3.3.3 Sistema de braquiterapia electrónica | 55 |
| 1.3.3.4 Radioterapia Externa | 56 |
| 2. Hipótesis | 59 |
| 2.1 Hipótesis primaria | 61 |
| 2.2 Hipótesis secundaria | 61 |
| 3. Objetivos | 63 |
| 3.1 Objetivo primario | 65 |
| 3.2 Objetivo secundario | 65 |
| 4. Materiales y métodos | 67 |
| 4.1 Primer estudio | 69 |
| 4.2 Segundo estudio | 70 |
| 5. Resultados | 75 |
| 5.1 Resultados del primer estudio | 77 |
| 5.2 Resultados del segundo estudio | 83 |
| 6. Discusión | 91 |
| 7. Conclusiones | 115 |
| 8. Líneas de futuro | 119 |
| 9. Referencias bibliograficas | 123 |
| 10. Anexos | 147 |
| 10.1 Primer artículo | 149 |
| 10.2 Segundo artículo | 157 |

Resumen

Objetivo: El objetivo de la presente tesis es comprobar la eficacia de la irradiación parcial de la mama en pacientes con cáncer de mama.

Material y métodos: Consta de dos partes: en la primera parte se incluye el primer estudio aleatorizado con 102 pacientes que tiene dos brazos: uno que recibió irradiación parcial acelerada (IPA) y el otro, irradiación completa de la mama (ICM). En el brazo de irradiación parcial, las pacientes recibieron diez fracciones de 3,75 Gy, administradas en 5 días consecutivos con una separación mínima de 6 horas hasta llegar a una dosis de 37,5 Gy. Las pacientes del brazo control recibieron, 48 Gy a 2 Gy por fracción (5 fracciones / semana), con o sin sobreimpresión adicional de 10 Gy en lecho tumoral.

En la segunda parte, se incluyeron 80 pacientes tratados con radioterapia intraoperatoria (RIO) con un sistema Intrabeam® de rayos X de 50 kV y que recibieron una dosis de 20 Gy. Se administró hipofraccionamiento diario moderado de 2,7 Gy en 15 fracciones hasta 40,5 Gy después de la cirugía si estaban presentes factores de alto riesgo. La toxicidad postoperatoria aguda, las complicaciones de la cirugía, la toxicidad crónica, la estética informada por el paciente y el cuestionario Breast-Q se realizaron en las visitas de seguimiento.

Resultados: En el primer estudio 43 (84%) pacientes están vivos sin enfermedad en ambos grupos. Una paciente murió debido a la progresión de la enfermedad en el brazo de IPA y no hubo muertes en el brazo de control de ICM. El resto de las pacientes murieron por otra enfermedad distinta al cáncer de mama, de manera similar entre los

grupos. Hubo mayor fibrosis en el grupo de IPA (9 pacientes de grado 1 y uno de grado 2) en comparación con ICM (3 pacientes de grado 1 y uno de grado 2); $p = 0,18$. En cuanto a la estética en el grupo IPA 19 y 21 (43,2% y 47%) los pacientes tuvieron resultados excelentes o buenos, similares al grupo ICM (ambas evaluaciones 18 pacientes; 40,9%). El grupo ICM no tuvo ningún paciente con mala estética, pero el IPA tuvo 3 (6,8%; $p = 0,24$).

En el segundo estudio treinta y un pacientes fueron tratadas como RIO exclusiva y los 49 restantes como sobreimpresión anticipada. Sólo el grupo de sobreimpresión anticipada presentó toxicidad aguda, principalmente dermatitis aguda leve (11 pacientes) y una mastitis subaguda. Un total de 20 pacientes presentaron fibrosis (18 pacientes grado I, 2 pacientes grado II), 15 (30,5%) pacientes en el grupo de sobreimpresión y 3 (9,6%) pacientes en el grupo de RIO exclusiva. La evaluación estética en 73 pacientes resultó mala, regular, buena o excelente en 2, 7, 38 y 26 pacientes respectivamente. En el grupo de RIO exclusiva, Breast-Q obtuvo una puntuación más alta, especialmente en términos de bienestar psicosocial (78 frente a 65) y satisfacción con la toxicidad inducida por la radiación (77 frente a 72 respectivamente) en comparación con el grupo de sobreimpresión anticipada.

Conclusión: En el primer estudio después de un seguimiento a largo plazo, no hubo diferencias en la eficacia entre los 2 brazos de tratamiento. A pesar de una toxicidad levemente mayor en el grupo IPA, la estética fue similar y satisfactoria en ambos grupos. En el segundo estudio la RIO es un procedimiento bien tolerado con baja

toxicidad, buena estética y resultados favorables informados por las pacientes, principalmente cuando se administra como RIO exclusiva.

Summary

Objective: The objective of this thesis is to verify the efficacy of partial irradiation of the breast in patients with breast cancer.

Material and methods: It consist of two parts: the first part includes the first randomized study with 102 patients that has two arms: one that received accelerated partial irradiation partial (APBI) and the other, whole breast irradiation (WBI). In the partial irradiation arm, patients received ten fractions of 3.75 Gy, administered on 5 consecutive days with a minimum separation of 6 hours until reaching a dose of 37.5 Gy. WBI arm patients received 48 Gy to 2 Gy per fraction (5 fractions / week), with or without additional 10 Gy boost into the tumor bed.

The second study eighty patients treated with an Intrabeam® system of 50 kV X-rays and receiving a 20 Gy dose intraoperatively were included. Moderate daily hypofractionation of 2.7 Gy in 15 fractions up to 40.5 Gy was administered after surgery if high-risk factors were present. Acute post-operative toxicity, surgery complications, chronic toxicity, patient reported cosmesis and Breast-Q questionnaire were performed at follow-up visits.

Results: In the first study in both groups 43 (84%) patients are alive without disease. One patient died due to progression of the disease in the APBI arm, and there was no death in the breast irradiation control arm. The rest of the patients died from another disease other than breast cancer, similarly between groups. There was greater fibrosis in the APBI group (9 patients grade 1 and one grade 2) compared to WBI (3 patients grade 1 and one grade 2); $p = 0.18$. Regarding cosmesis in APBI group 19 and 21 (43.2%

and 47%) patients had excellent or good results, similar to WBI group (both evaluations 18 patients (40.9%). The WBI group didn't have any patient with poor cosmesis, but the APBI had 3 (6.8%; $p = 0.24$).

The second study thirty-one patients were treated as partial breast irradiation (PBI) and the remaining 49 as anticipated boost. Only the anticipated boost group presented acute toxicity, mainly mild acute dermatitis (11 patients) and one subacute mastitis. A total of 20 patients presented fibrosis (18 patients grade I, 2 patients grade II), 15 (30.5%) patients in the boost group and 3 (9.6%) patients in the group of PBI. The cosmesis evaluation in 73 patients resulted poor, fair, good or excellent in 2, 7, 38 and 26 patients respectively. In PBI group Breast-Q scored higher, especially in terms of their psychosocial well-being (78 vs 65) and satisfaction with radiation-induced toxicity (77 vs 72 respectively) compared to anticipated boost group.

Conclusion: The first study after a long-term follow-up of there was no differences in efficacy between the 2 treatment arms. In spite of slight greater toxicity in the APBI group, the cosmesis were similar and satisfactory in both groups. In second study IORT is a well-tolerated procedure with low toxicity, good cosmesis and favorable patient reported outcomes mainly when administered as PBI.

1. Introducción

1.1 Cáncer de mama

1.1.1 Epidemiología

El cáncer es la segunda causa de muerte en todo el mundo, y la incidencia de cáncer está aumentando en todos los países (1). Este crecimiento es un riesgo para las personas, los sistemas de salud y las economías a nivel mundial. El cáncer de mama es el tumor más frecuente en la mujer y representa el 11,6% de todas las neoplasias (2), tal como se muestra en la **Figura 1** y en la **Tabla 1**. Es importante causa de muerte por cáncer (**Figura 2**). En España, los datos oficiales del periodo 1980-2004 muestran que, a partir de 2001, la incidencia de cáncer de mama comenzó a descender un 2,4% anual en las mujeres de 45-64 años de la edad, mientras que en el grupo de 64 años o más se incrementó hasta 1995 con una tasa anual del 3,3% y, posteriormente, se ha estabilizado (3). En el año 2012, representó el 25% de los cánceres femeninos en todo el mundo, sólo superado por el carcinoma de pulmón y el colorectal al considerar ambos sexos en conjunto, lo que se traduce en 25.215 casos nuevos en España y 458.718 en Europa (4). Por grupos de edad, alrededor del 19% de los cánceres de mama se diagnostican a los 30-49 años, el 37% a los 50-64 años y el 44% en mujeres de al menos 65 años de edad (5). En España, se estimó que se diagnosticaron 32.825 nuevos casos de cáncer de mama en 2018, con una tasa de incidencia (estandarizada por edad) de 75,4 casos por 100.000 mujeres-año (6).

El riesgo en la población femenina es heterogéneo, existiendo factores de riesgo no modificables como la raza, los antecedentes de hiperplasia atípica o carcinoma

lobulillar *in situ*, los antecedentes familiares o personales de cáncer de mama, o de mutaciones genéticas heredadas (BRCA1, BRCA2) (7).

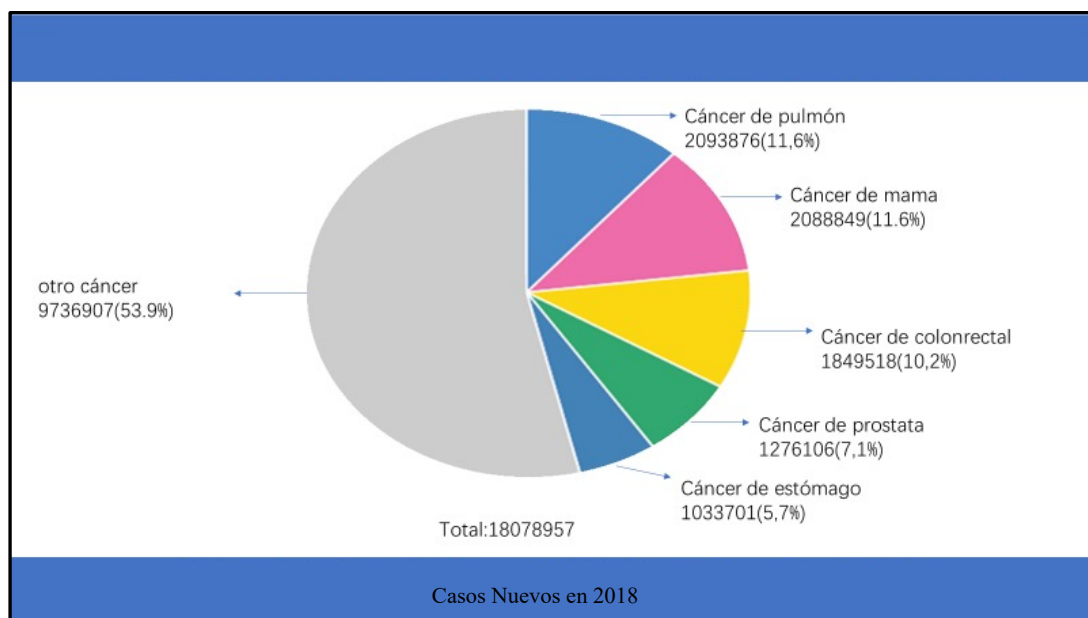


Figura 1 Casos nuevos de cáncer en ambos sexos y todas las edades
Fuente: The Global Cancer 2018

| Resumen de estadísticas en 2018 | | | |
|---|--|--|--|
| | hombre | mujer | Ambos sexos |
| Población | 38.507.192.84 | 37.820.998.28 | 76.328.192.72 |
| Número de nuevos casos de cáncer | 94.564.18 | 86.225.39 | 180.789.57 |
| Tasa mundial de incidencia estandarizada por la edad (mundo) | 21.86 | 18.26 | 19.79 |
| Riesgo de desarrollar cáncer antes de los 75 años (75%) | 1.27 | 87 | 1.06 |
| Prevalencia de 5 años | 210.148.30 | 228.264.72 | 438.413.02 |
| Cinco cánceres más frecuentes, excluyendo el cáncer de piel no melanoma (clasificados por casos) | Pulmón Próstata Colorectal Estómago Hígado | Mama Colorectal Pulmón Cuello uterino Tiroides | Pulmón Mama Colorectal Próstata Estómago |

Tabla 1. Resumen de estadísticas en 2018
Fuente: The Global Cancer 2018

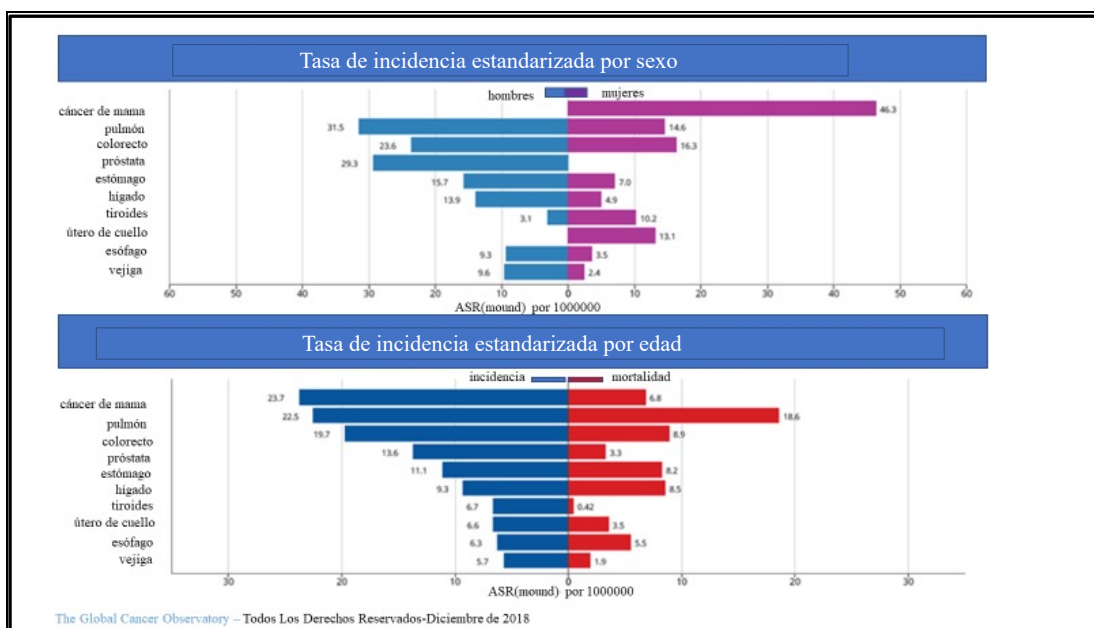


Figura 2 Tasas de incidencia y mortalidad estandarizadas por sexo y por edad, de los 10 cánceres más incidentes.

Fuente: The Global Cancer 2018

Además, el cáncer de mama ocupa el primer lugar en mortalidad por tumores en mujeres, suponiendo un 15% de las muertes por cáncer. Aún queda un camino por recorrer porque los estudios también indican que el 30% de las mujeres diagnosticadas en un estadio precoz de la enfermedad experimentará una recaída de la misma con metástasis a distancia (8), lo que incidirá en una disminución de la supervivencia.

La mediana de supervivencia global de las mujeres que han recaído posteriormente es de 2,3 años, y de 2,8 años para las diagnosticadas con metástasis de inicio (9).

Debemos tener en cuenta que, en los últimos años, se está detectando un aumento en la incidencia del cáncer de mama entre las mujeres menores de 45 años. Los investigadores achacan este dato al hecho de que las mujeres retrasan la edad a la que

deciden tener su primer hijo. Esto, sumado al descenso del número de hijos por mujer (2,8 en 1976 a 1,27 en 2013) y a la disminución de la edad de la menarquia, parece la explicación más plausible para el continuo incremento en la incidencia de cáncer de mama en las mujeres más jóvenes (10,11).

Según los últimos datos recogidos por el Sistema Europeo de Información del Cáncer (ECIS, por sus siglas en inglés), en 2020 se diagnosticaron un total de 34.088 nuevos casos de cáncer de mama en España, siendo este tipo de tumor el más frecuente entre las mujeres en nuestro país por delante del cáncer colorrectal, de útero, de pulmón y de ovario. En España, aproximadamente el 30% de los cánceres diagnosticados en mujeres se originan en la mama. El cáncer de mama es ya el tumor más diagnosticado del mundo, superando por primera vez al cáncer de pulmón, según datos publicados en 2021 por el Centro de Investigaciones sobre el cáncer (IARC, por sus siglas en inglés).

1.1.2 Clínica del cáncer de mama

En nuestro medio, la forma de presentación más frecuente es la lesión sospechosa visible en una mamografía realizada de forma rutinaria o dentro de un programa de cribado de modo que la gran mayoría de los tumores son pequeños y no palpables. A pesar de este hecho en ocasiones el cáncer de mama lo detecta la propia paciente por la auto-palpación de un nódulo, cambios cutáneos, retracción del pezón o aparición de adenopatías axilares en cuyo caso reflejan un estadio más avanzado de la enfermedad.

El diagnóstico del cáncer de mama se basa en la integración de la valoración clínica, el estudio radiológico y el estudio anatomopatológico. El tipo histológico más frecuente es el adenocarcinoma ductal, que representa el 80% de las neoplasias de mama, carcinoma ductal *in situ* cuando se halla confinado en los ductos mamarios y carcinoma infiltrante cuando presenta invasión del estroma, en este caso con el consiguiente riesgo de diseminación ganglionar y al resto de órganos. Le siguen en frecuencia el carcinoma lobulillar (9%), carcinoma medular (4%), mucinoso (3%) y menos frecuentemente papilar o tubular.

El desarrollo de los programas de diagnóstico precoz ha llevado consigo un aumento considerable de los estadios precoces frente a los estadios avanzados en los últimos años. Esto hace que el interés terapéutico actual se centre, sobre todo, en el cáncer de mama en estadios precoces (T 1-2 N 0-1 M0).

1.1.3 Tratamiento del cáncer de mama

La cirugía, los tratamientos sistémicos y la radioterapia, son especialmente relevantes en el tratamiento de la neoplasia de mama (12). La combinación de cirugía conservadora y la radioterapia como tratamiento de las pacientes con estadios precoces de cáncer de mama es tan efectiva como la mastectomía (13)(14) e incluso se obtiene mejor supervivencia con el tratamiento conservador (15). Tanto la mastectomía como la cirugía conservadora se acompañan de biopsia selectiva de ganglio centinela y linfadenectomía axilar homolateral si es necesaria.

Las contraindicaciones del tratamiento conservador dependerán de la obtención de un correcto resultado estético y de la imposibilidad de realizar la radioterapia complementaria. Así, la relación de tamaño entre el tumor y la mama que pueden comprometer la estética, la multicentricidad, el embarazo en el primer y segundo trimestre, la radioterapia previa excepto casos seleccionados y las enfermedades del tejido conectivo por su peor tolerancia a la radiación, son contraindicaciones del tratamiento conservador.

El tratamiento sistémico incluye la quimioterapia, la hormonoterapia y la terapia dirigida basada en dianas moleculares. Todas ellas se pueden administrar después de la cirugía (adyuvante) o previa a ella (neoadyuvante). Esta última tiene la ventaja de que puede permitir aumentar el número de tratamientos conservadores sin perjuicio de la supervivencia al disminuir el volumen tumoral previo a la resección. En las dos últimas décadas se han implantado los programas de cribado poblacional (16), se han estandarizado la cirugía conservadora y los tratamientos sistémicos y, finalmente, han aparecido los nuevos fármacos basados en dianas moleculares (17) y todo ello ha contribuido a mejorar los resultados del cáncer de mama, tanto en supervivencia, como en calidad de vida.

1.2 Radioterapia en cáncer de mama

La radioterapia es un pilar fundamental en el tratamiento de la neoplasia de mama (18) con indicación tanto en estadios precoces como o más avanzados, incluso en los

estadios metastásicos. En nuestro medio, el cáncer de mama es la principal indicación de irradiación, al igual que sucede en otros países (19). Los datos publicados por el GEICAM en los estudios “El Álamo” I y II (20)(21) que agrupan a 4.532 mujeres tratadas desde 1990 a 1993 y a 10.322 de 1994 a 1997, destacan el aumento de la utilización de radioterapia en estas pacientes, en nuestro país el porcentaje de irradiación pasó del 45% en el año 1990 al 59% en el año 2000, siendo estas cifras similares a las descritas a nivel internacional (22). De hecho, en la actualidad se calcula que aproximadamente el 30% de las pacientes de un servicio de oncología radioterápica tiene el diagnóstico de cáncer de mama (23).

El papel de la radioterapia ha sido demostrado en múltiples estudios: de ellos destacan dos meta-análisis realizados en los años 90, el realizado por el Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group (EBCTCG) (24) y el de Morris en 1997 (25). En ambos meta-análisis no se encontraron diferencias significativas en la supervivencia global a 10 años entre la mastectomía y el tratamiento conservador. Además, en el estudio de Morris se observó que en los casos de pacientes con ganglios positivos la cirugía conservadora seguida de radioterapia podía tener una ventaja en la supervivencia si se comparaba con la mastectomía como tratamiento exclusivo.

Posteriormente se publicaron las actualizaciones del meta-análisis realizado por el EBCTCG cuyos resultados fundamentan la práctica clínica actual y que merecen una valoración detallada (26)(27)(28). El objetivo principal era confirmar el papel de la radioterapia adyuvante en el control local de la enfermedad y analizar los factores de

riesgo para la recidiva local. En la última revisión publicada en el año 2011 se incluyeron 17 estudios aleatorizados con un total de 10.801 pacientes (25). El primer dato relevante es que, tras un seguimiento de 10 años, la RT consigue disminuir de manera significativa el riesgo de cualquier recaída loco-regional o a distancia, pasando del 35% al 19,3% ($p < 0,00001$), demostrando su papel fundamental en el tratamiento conservador. Cuando analizan el subgrupo de pacientes con tumores con ganglios negativos ($n=7.287$), el riesgo de enfermedad causa específica tras añadir radioterapia disminuye del 31% al 15%. En este subgrupo de pacientes, el riesgo de recidiva local era dependiente de la edad, grado de diferenciación tumoral, estatus de los receptores hormonales, uso de tamoxifeno y extensión de la cirugía. De esta manera, en el análisis por subgrupos de edad destaca que, aunque la reducción de la recaída local cuando se administra RT se mantiene estadísticamente significativa en cualquier edad, existe un mayor beneficio en las pacientes menores de 50 años que en las mayores de 70 años (disminución del riesgo de recaída del 22% vs 11%). Además, el beneficio también es mayor en los tumores de alto grado histológico frente a los de bajo grado y en tumores mayores de 2 cm. La utilización de tamoxifeno y la cirugía amplia constituyen factores favorables. Estas características han sido determinantes para establecer tres grupos en función del riesgo de recaída local a 10 años: alto ($\geq 20\%$), intermedio (10%-19%) o bajo ($\leq 10\%$).

También se ha analizado el papel de la administración de una sobredosificación en el lecho tumoral. El ensayo realizado por la European Organisation for Research and

Treatment of Cancer (EORTC) 22881-10882 con una mediana de seguimiento de 5,1 años, observó un 7,3% de RL en el grupo control frente al 4,3% en el grupo de la sobreimpresión ($p < 0,001$). En el análisis por subgrupos de edad, el beneficio de la sobreimpresión o *boost* era especialmente relevante en pacientes menores de 50 años. Así, en pacientes menores de 40 años las recaídas locales fueron del 10,2% vs. 19,5% ($p = 0,002$) y entre 41 y 50 años fue del 5,8% vs. 9,5% ($p = 0,02$). Sin embargo, en las pacientes entre 51 y 60 años la diferencia fue del 3,4% vs. 4,2% ($p = 0,07$) (29). Posteriormente se realizó una actualización de los resultados tras 10 y 20 años de seguimiento, siendo la última publicación en 2015. El dato más relevante es que la disminución de riesgo relativo de recaída local se mantiene estadísticamente significativo en todos los grupos de edad, incluso en las mayores de 50 años. La supervivencia global a los 20 años fue superior en el grupo que recibió boost (59,7% vs 61,1%), con una HR: 1,05 (99% CI 0,92–1,19, $p = 0,323$).

1.2.1 Alteraciones del fraccionamiento

El fraccionamiento clásico de radioterapia consiste en la administración de fracciones de 1,8-2 Gy/día, cinco veces por semana hasta llegar a una dosis total de 50-70 Gy, es decir 5-7 semanas de tratamiento, con este esquema se han obtenido unos excelentes resultados en cuanto a curación (30)(31) y estética (32). Todos los esquemas diferentes a éste se consideran alteraciones del fraccionamiento. Así, pues podemos tener las siguientes modalidades:

- a) Hiperfraccionamiento: emplea más de una fracción diaria, inferior a 2 Gy sin aumento del tiempo total de tratamiento y con un lapso o periodo de descanso para permitir la recuperación del tejido sano, normalmente estimado en un mínimo de 6 h interfracción.
- b) Fraccionamiento acelerado: cualquier tratamiento en el que hay acortamiento del tiempo total de tratamiento con la intención de evitar el impacto de la regeneración o repoblación tumoral durante la irradiación fraccionada, con la desventaja de un mayor factor en la respuesta aguda de los tejidos normales.
- c) Hiperfraccionamiento acelerado: cuando se administran más de una fracción por día (de 1,2 hasta 1,5 Gy) en un periodo más corto de tiempo. Cuando se hace sin día de pausa se conoce como hiperfraccionamiento acelerado continuo.
- d) Hipofraccionamiento: consiste en el uso de una dosis por fracción superior a la clásica de 2 Gy y que constituye la base de la mayoría de los tratamientos paliativos en radioterapia.
- e) Hipofraccionamiento acelerado: consiste en el empleo de dosis por fracción superior a 2 Gy en un periodo de tiempo inferior al que se administraría con fraccionamiento clásico y que constituye actualmente la base de muchos tratamientos adaptados de algunos tumores como es el cáncer de mama.
- f) Dosis única: la empleada habitualmente en tratamientos paliativos (33), las técnicas intraoperatorias o en las técnicas de radiocirugía. Su base biológica es bastante diferente de la dosis fraccionada.

Desde el punto de vista radiobiológico, dado que la sensibilidad de los tejidos de respuesta tardía es muy sensible a la variación de la dosis por fracción, motivan que en el cáncer de mama se haya investigado profusamente el hipo-fraccionamiento acelerado (34).

De forma característica para obtener una misma efectividad con fraccionamiento superior al clásico se debe disminuir la dosis total. De este modo, a partir de los ensayos aleatorizados que evalúan pequeños incrementos de la dosis por fracción, se ha confirmado la sensibilidad y la dosis/ respuesta de los efectos crónicos de los tratamientos con hipo-fraccionamiento acelerado (35).

1.2.2 Efectos secundarios de la irradiación

Los signos y síntomas derivados de la irradiación de la mama están condicionados por diversos factores, como el volumen a tratar, la técnica de irradiación, la energía del haz, el fraccionamiento, la dosis total, así como los tratamientos sistémicos previos y/o concomitantes y las co-morbididades de la paciente (36).

Los efectos secundarios de la irradiación mamaria incluyen problemas cutáneos, fatiga, problemas pulmonares, cardíacos y en ocasiones odinofagia/disfagia. Los avances, las mejoras en el cálculo dosimétrico y en la administración del tratamiento han favorecido que la toxicidad radioinducida haya disminuido considerablemente (37)

1.2.2.1 Toxicidad cutánea aguda

La radiodermatitis es la toxicidad aguda más habitual y la que provoca mayor molestia para las pacientes. Tras la cirugía conservadora y la irradiación, las localizaciones más frecuentes y de mayor intensidad de la radiodermatitis serán el surco submamario y los pliegues axilares. La evolución habitual de la toxicidad cutánea de la mama durante el tratamiento serán eritema moderado-grave pudiendo ir acompañado de prurito, descamación seca e hiperpigmentación, y en algunos casos, en especial en las zonas más sensibles, descamación húmeda, que puede ir acompañada de infección. Existen otros factores individuales relacionados con la toxicidad cutánea a la irradiación, como la hipersensibilidad intrínseca relacionada con algunas enfermedades del tejido conectivo, la diabetes, la hipertensión y la obesidad.

La toxicidad cutánea radio-inducida ha sido ampliamente publicada e investigada, pero en la mayoría de los casos, no existe una estandarización en la prevención y cuidados (38,39). Las escalas más utilizadas son las CTCAE (40) (Common Terminology Criteria for Adverse Events) no específicas para la radioterapia y las escalas de la RTOG-EORTC (41) que valoran en cuatro grados los cambios producidos en la piel. Todas ellas son subjetivas y, por tanto, están sujetas a valoraciones individuales. Por ello es necesario buscar un método objetivo para el análisis de la toxicidad cutánea. Dichas escalas son muy importantes para evaluar la toxicidad y los tratamientos que permiten controlarla (42). Existen estudios que utilizan métodos objetivos, así se han realizado medidas de flujometría *doppler* mediante láser para analizar la

microcirculación cutánea en tiempo real, comparando las mediciones antes de la irradiación, durante y después (43), y se observaron los cambios durante la radioterapia (44)(45), asimismo se comparó la piel irradiada con las mediciones de un área contralateral no irradiada. Los resultados explicaron una relación entre las alteraciones del flujo y la dosis, que se correlacionan con el grado de intensidad de la dermatitis en los primeros grados, lo que puede mejorar la prevención de toxicidades o el tratamiento de soporte (46)(47). En un trabajo similar se han encontrado correlaciones entre estos instrumentos de medida no invasivos con las escalas valor de la toxicidad aguda (48). Por último, un grupo japonés ha publicado experiencias en el análisis objetivo de la radiodermatitis aguda mediante un sistema óptico colorimétrico (49,50).

1.2.2.2 Toxicidad cutánea crónica

Los efectos crónicos de la irradiación a nivel cutáneo incluyen hiperpigmentación, telangectasias, fibrosis subcutánea, edema y dolor local que pueden seguir presentándose en el seguimiento ulterior y a largo plazo de las pacientes irradiadas (51). En un análisis de De Santis y cols (52), los factores que se relacionaron con la presentación de toxicidad crónica tras la radioterapia hipofraccionada de la mama fueron la diabetes, la administración de quimioterapia previa, las heterogeneidades en la distribución dosimétrica en la mama y la administración de sobreimpresión del lecho tumoral.

En la revisión de Mukesh y cols., se analizan las relaciones entre el volumen irradiado de la mama y el riesgo de complicaciones crónicas en tejidos sanos, con especial

relevancia sobre las diferencias encontradas entre diversos esquemas de irradiación de la mama, tratadas con fraccionamiento clásico o con hipofraccionamiento y los esquemas de irradiación parcial acelerada (53).

La valoración clínica de la toxicidad crónica cutánea tras la irradiación se puntúa habitualmente con las escalas en cuatro grados de la RTOG y LENT-SOMA sin que se haya demostrado una clara correlación entre ambas, lo que dificulta la intercomparación de los diferentes estudios. (54). Al igual que en la radiodermatitis aguda existen diferentes estudios publicados que han ensayado el uso de sistemas objetivos de valoración de la fibrosis subcutánea basados fundamentalmente en sistemas de ultrasonidos (55,56) o sistemas que miden la elasticidad cutánea, similares al empleado en el presente estudio (57).

1.3 Radioterapia parcial de mama

Las recurrencias después del tratamiento conservador ocurren en el lecho tumoral en el 67-100 % de los casos (58). Por ello la necesidad de irradiar toda la mama ha sido cuestionada y son diversos los estudios que han evaluado la posibilidad y la eficacia de administrar la radioterapia sólo sobre el lecho tumoral (59).

En el estudio ya clásico de Holland y cols (60), se evaluaron los especímenes de mastectomía de pacientes con neoplasia de mama T1-T2 y se indagó la presencia o no de tumor residual; de este modo, los tumores extirpados con márgenes de 2, 3 y 4 cm, tenían focos residuales en el 42%, 17% y 10 % de los casos, respectivamente. El

análisis que realizó Faverly y cols (61), en 135 pacientes con tumores de menos de 4 cm con la presencia de focos residuales de carcinoma extirpados con un margen de 2 cm, apoyaría el uso la irradiación de toda la mama, ya que podrían encontrarse focos tumorales más allá del cuadrante inicial en un mínimo del 10% de las pacientes. Por el contrario, en un estudio similar de Vaidya y cols (62), donde se analizan tridimensionalmente piezas de mastectomía tras una tumorectomía simple sin radioterapia adyuvante, encontraron que en el 63% de los casos existía enfermedad residual pero que en el 79 % de estos, la enfermedad se localizaba únicamente en el tejido más cercano a la zona de tumorectomía. Aprovechando el hecho de que las recidivas locales se producen casi exclusivamente en el cuadrante donde se hallaba situado el tumor, se ha planteado la irradiación parcial de la mama. Así, en pacientes seleccionadas, se propone dejar de tratar todo el volumen mamario e irradiar únicamente el cuadrante afecto o el lecho tumoral.

Las recaídas en el lecho quirúrgico, conocidas con el término inglés de *true recurrences*, deben distinguirse de las recaídas que se producen en cualquier otra zona de la mama, denominadas *elsewhere failures*. Estas últimas se consideran nuevos tumores primarios, similares a los que pueden aparecer en la mama contralateral (63).

Las recurrencias locales del lecho primario suelen producirse en los primeros 5-7 años tras la cirugía (64) mientras que las *elsewhere failures* aparecen más allá de los 5-7 primeros años y se producen a un ritmo lento, pero manteniendo las tasas durante toda la vida.

1.3.1 Criterios de selección de los pacientes para IPA

La Sociedad Americana de Radioterapia (ASTRO) revisó en 2016 las recomendaciones para la administración de la irradiación parcial (65); en primer lugar, se ha de intentar realizar la irradiación parcial dentro de un ensayo clínico. En los casos en los que esto no sea posible, estos tres grupos de pacientes de cara a la administración del tratamiento fuera del ámbito del ensayo clínico: 1) pacientes en las que sería “apropiado” realizar la irradiación parcial, 2) pacientes en la que se podría realizar “con precaución” y 3) pacientes en la que “no sería apropiado” realizar la irradiación parcial (**Tabla 2**).

| Factores | Grupo 1 “apropiado” | Grupo2 “con precaución” | Grupo 3 “no apropiado” |
|--|---|--|--|
| Edad | ≥ 60 años | 50-59 años | < 50 años |
| Mutación BRCA 1/2 | Ausente | ----- | Presente |
| Tamaño tumoral | ≤ 2 cm | 2,1-3 cm | > 3 cm |
| Estadio T | T1 | T0 o T2 | T3-T4 |
| Márgenes | Negativos (≥ 2 mm) | Próximos (< 2 mm) | Positivos |
| Grado | Cualquiera | ----- | ----- |
| Invasión linfo-vascular | No | Limitada/focal | Extensa |
| Receptores Estrogénicos | Positivos | Negativos | ----- |
| Multicentricidad | Sólo unicéntricos | ---- | Presente |
| Multifocalidad | Clínicamente unifocal, con tamaño total ≤ 2 cm | Clínicamente unifocal con tamaño total de 2,1-3 cm | Si focos microscópicos multifocales > 3 cm de tamaño total o si es clínicamente multifocal |
| Histología | Ductal infiltrante u otros subtipos favorables | Lobulillar infiltrante | |
| Carcinoma intraductal puro | No permitido | ≤ 3 cm | Si tamaño >3 cm |
| Carcinoma intaductal extenso | No permitido | ≤ 3 cm | Si tamaño >3 cm |
| Carcinoma lobulillar in situ asociado | Permitido | ----- | |
| Estadio N Cirugía ganglionar | pN0 (i ⁻ , i ⁺) BSGC o linfadenectomía | | pN1, pN2, pN3 No realizada |
| Tratamiento neoadyuvante | No permitido | | Realizado |

Tabla 2: Criterios de ASTRO, para realizar la irradiación parcial de la mama en pacientes fuera de ensayo clínico.

El volumen a irradiar en irradiación parcial será únicamente el cuadrante afecto o el lecho tumoral con margen. Es posible administrar la irradiación en pocas sesiones, en una semana, mediante técnicas de braquiterapia (66)(67), radioterapia externa, o bien en una sola sesión de radioterapia intraoperatoria (68)(69). Esta reducción del volumen a tratar pretende mejorar la tolerancia, pasando el resto de la mama a ser un órgano crítico.

No existen demasiados resultados a largo plazo de los ensayos aleatorizados que comparen la irradiación parcial acelerada respecto la irradiación global de la mama. Los resultados del estudio RTOG413 (NSABP-B39) muestran una toxicidad crónica de 9,6% para las técnicas de irradiación parcial comparado con 7,1% para las pacientes tratadas con irradiación global de la mama (70). Respecto a la irradiación parcial con radioterapia externa se han descrito los resultados de tolerancia con dermatitis grado 1-2 ligeramente superior con IPA y estética entre 65 y 71% buena o excelente del estudio RAPID, en las pacientes tratadas con irradiación parcial (71).

1.3.2 Técnicas para la irradiación del lecho tumoral

La irradiación del lecho tumoral ya sea como irradiación parcial de la mama (IPA) o como sobreimpresión, se puede realizar mediante radioterapia externa, braquiterapia intersticial o con radioterapia intraoperatoria (RIO). Actualmente no existe una técnica ideal, presentando ventajas y limitaciones cada una de ellas.

1.3.4 Modalidades de irradiación parcial acelerada

1.3.3.1 Braquiterapia intersticial

La irradiación parcial con braquiterapia intersticial consiste en colocar unos vectores, agujas metálicas o tubos plásticos (**Figura 3**) alrededor del lecho quirúrgico para irradiar esta zona con 1-3 cm de margen, dependiendo del tamaño del volumen a tratar respecto a la mama, y en función también de las distancias del tumor a los diferentes márgenes, ya que a veces el tumor no está en el centro de la pieza de tumorectomía. Esta técnica puede realizarse de forma ambulatoria.

La ventaja de esta técnica es que se acorta el tiempo total de tratamiento, con la técnica de multicatéteres el tiempo de tratamiento se reduce a 4-8 días. Las desventajas son que requiere una infraestructura consistente en un quirófano para colocar los tubos, material adecuado, módulos de planificación y dosimetría especiales, una sala donde hacer el tratamiento, además de ser una técnica que depende de la habilidad del médico que coloca los catéteres. Históricamente, tenía una gran variabilidad en cuanto a cobertura del volumen blanco, homogeneidad y resultados globales. Las mejoras en la técnica de la colocación de los catéteres, guiados por la imagen y la dosimetría en 3 dimensiones proporciona herramientas más reproducibles para la colocación de las fuentes y así, mejorar los resultados. Pese a ello la braquiterapia debe efectuarse en centros con una larga experiencia, al menos en braquiterapia de mama como técnica sobreimpresión del lecho tumoral.

El ensayo de GEC-ESTRO (72) que comparó la irradiación parcial respecto la irradiación completa de la mama, la evaluación sistemática de la calidad de vida en la relación a los síntomas mamarios demostró ser peor en las pacientes sometidas a irradiación completa respecto la parcial, tanto al finalizar la radioterapia como en el control a los 3 meses.



Figura 3: Implante de braquiterapia intersticial multicatóter

1.3.3.2 Braquiterapia Endocavitaria: Mammosite®

Los buenos resultados de la braquiterapia intersticial motivaron el desarrollo de otros dispositivos de braquiterapia que faciliten la realización de la técnica, simplificando la misma y disminuyendo la curva de aprendizaje. El MammoSite® fue el primer dispositivo intracavitario que se desarrolló. En el año 2002 fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) (73).

Es uno de los aplicadores de braquiterapia endocavitaria de alta tasa más conocidos (**Fig. 4**). Se trata de un dispositivo en forma de globo que dispone de un solo canal por el que avanza la fuente radiactiva. El MammoSite® se coloca en el momento de la

cirugía, tras la tumorectomía, o de forma diferida a través de la cicatriz de tumorectomía mediante guía ecográfica. Una vez colocado el balón, se llena con una mezcla de solución salina con una pequeña cantidad de contraste, hasta un volumen que varía de 30cc. a 70cc., para conseguir conformar la cavidad de tumorectomía. La irradiación se realiza mediante una fuente de alta tasa de dosis (HDR) que se introduce de forma automática por el canal hasta el centro de la superficie del balón. Para el tratamiento la paciente no precisa estar ingresada en el hospital. Se administra el tratamiento dos veces al día, con un intervalo mínimo de 6 horas, durante 5 días (igual que la braquiterapia intersticial multicatéter). Al finalizar el tratamiento, el balón se vacía de forma ambulatoria y se retira el catéter.

El aplicador consta de: a) Un globo de silicona que se rellena con suero salino y contraste, adoptando una forma esférica o elipsoidal en función del aplicador que se seleccione para adaptarse a la cavidad de tumorectomía. b) Un catéter de silicona multilumen. Dentro del mismo se encuentra un canal central donde se introduce la fuente radioactiva. El diámetro de la luz del canal está calculado para que se pueda adaptar al paso de las fuentes radioactivas de alta tasa de dosis disponibles comercialmente. c) El aplicador finaliza en dos tubos obturados uno con un tapón de color rojo y otro de color azul. Cada tubo se corresponde de la siguiente forma. El tubo obturado con el tapón rojo se conecta al equipo de HDR. El tubo obturado con el tapón azul es a través del que se infla el globo con una solución de suero salino.

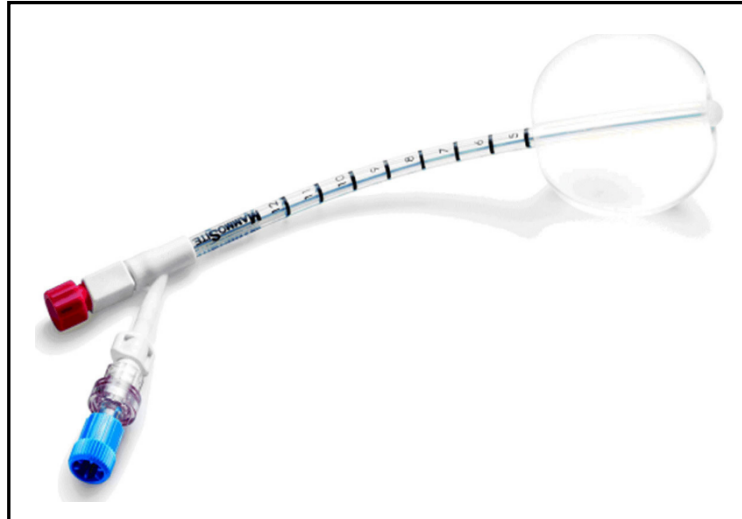


Figura 4. Aplicador de braquiterapia intracavitaria tipo Mammosite

(Fuente: página web de la empresa Emser. <http://www.emser.es>.)

La principal ventaja del MammoSite® es que es más fácil de implantar que los catéteres de la braquiterapia intersticial ya que se coloca un solo dispositivo dentro de la cavidad (no varios catéteres que deben implantarse en zonas concretas del lecho), requiriendo, por tanto, una curva de aprendizaje más corta. Existen también ciertas desventajas en relación con la braquiterapia multicatéter. La principal se relaciona con la falta de homogeneidad de la dosis aplicada, ya que se utiliza una fuente pequeña y esférica en un único trayecto. Otra desventaja radica en que su colocación no siempre es exitosa y debe retirarse en el 10-20% de los casos por diferentes motivos: los márgenes quirúrgicos o la distancia a piel son inadecuados (se recomienda distanciar el balón de la piel al menos 7 mm para conseguir mejores resultados estéticos) o porque la cavidad de la tumorectomía tiene forma irregular, afectando a la simetría y adaptación del balón (74). La simetría del balón en relación con el catéter central es

esencial para aplicar la dosis adecuada. Este dispositivo contiene una única fuente central de radiación y si no existe simetría alrededor de la misma puede producirse una sobredosificación o infra-dosificación de dosis en puntos concretos del lecho tumoral a irradiar (75)(76).

Aunque hay un sistema de canales individuales que permite varias posiciones de la fuente, la distribución de la dosis está más limitada en comparación con la gran variabilidad de posiciones posibles que presenta la braquiterapia intersticial. En teoría, cuantas más posiciones de parada de la fuente se tengan, mayor es la capacidad de optimización de la dosis en la cavidad y de protección de tejidos sanos. Para solucionar este problema, Posteriormente se han desarrollado otros dispositivos inflables multi-catéter que pretenden suplir a la braquiterapia intersticial. De esta manera, los 10-20 catéteres colocados entorno a la cavidad quirúrgica se sustituyen por dispositivos intracavitarios, por lo general un balón de silicona extensible diseñado para colocarse dentro de la cavidad quirúrgica que se conecta a un catéter que permite el paso de una fuente de alta tasa de radiación (HDR).

1.3.3.3 Radioterapia Intraoperatoria

La radioterapia intraoperatoria es otra forma de irradiación que se realiza exclusivamente sobre el lecho tumoral de una tumorectomía mientras está abierto el campo quirúrgico (77)(78). La RIO tiene como principales ventajas: una delimitación más exacta del lecho tumoral a irradiar y la administración inmediata del tratamiento.

Sin embargo, presenta una desventaja frente a otros métodos: la carencia de información anatomopatológica completa en el momento en el que se administra la radiación. Este tratamiento debe ser coordinado por un grupo multidisciplinar que incluye cirujanos, anestesistas y especialistas en oncología radioterápica. Existen diversas modalidades para administrar la RIO, el acelerador lineal de electrones miniaturizado (ELIOT), los sistemas de rayos X de 50 Kv y la braquiterapia electrónica.

1.3.3.3.1 Acelerador lineal de electrones móvil

En 1999, el grupo de especialistas de Milán desarrolló la RIO mediante aceleradores portátiles de electrones (79). A las pacientes se les realizó una cuadrantectomía con reconstrucción inmediata del lecho tumoral con preparación para la irradiación. La tumorectomía se amplió hasta llegar a la fascia pectoral y se separó el tejido mamario de dicha fascia de forma circular y digital (80). Con el objetivo de proteger la pared costal subyacente durante la irradiación se colocó un disco de protección plomado de doble aleación por delante de la fascia y por debajo el tejido movilizado. Tras colocar el disco de protección se procedió a la sutura provisional con aproximación del tejido movilizado durante la tumorectomía (**Figura 5**).

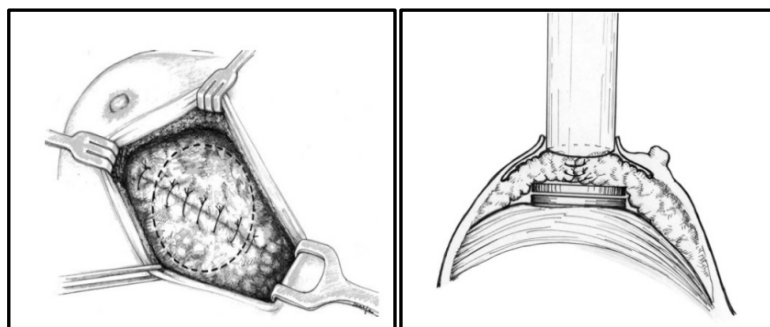


Figura 5: Disposición del lecho tumoral para la irradiación intraoperatoria con acelerador de electrones.

Posteriormente y, de forma rigurosa, se procedió a la medida del grosor del tejido mediante una aguja de punción y la posición del disco de protección, permitiendo el cálculo de la energía de electrones necesaria para la RIO. Se prosiguió con las medidas de la cavidad abierta y del aplicador externo. Estas medidas son imprescindibles para determinar la zona a tratar e incluyen un margen de seguridad de entre 1.5 y 2 centímetros (cm). El haz de electrones del acelerador móvil es focalizado mediante un aplicador de diámetro variable (de entre 35 a 70 mm según el bisel).

Mediante la referencia del diámetro del aplicador, se aproxima el acelerador y se apoyan sus extremos a través de los giros del brazo. Una vez el acelerador se encuentra inmobilizado y con el aplicador en posición solidaria y estable sobre la zona a tratar, se colocan los paneles móviles alrededor de la mesa de operaciones, el escudo debajo de la misma y finalmente se procede con la irradiación. Todo ello siguiendo los protocolos de radioprotección y cuando el personal ha abandonado la sala operatoria (**Figura 6**). Se administra una dosis de 21 Gy con electrones de 3 a 12 MeV, tras la que se retiraran tanto aplicador como acelerador. Posteriormente, se sutura provisionalmente y se retira el disco. Finalmente, se cierra de forma definitiva la cavidad, y también se puede usar una remodelación oncoplástica para un óptimo resultado en estética. En el estudio de Milan los resultados a medio plazo (68) muestran que las tasas de eventos a 5 años para las recidivas de tumores de mama homolaterales fueron del 4,4% (IC del 95%: 2.7–6.1) en el grupo de radioterapia

intraoperatoria y del 0,4% (0.0–1.0) en el grupo de radioterapia externa (razón de riesgo 9.3 [95% CI 3.3–26.3]). La supervivencia global a 5 años fue del 96,8% (IC 95% 95,3–98,3) en el grupo de radioterapia intraoperatoria y del 96,9% (95,5–98,3) en el grupo de radioterapia externa. En los pacientes con datos disponibles (n = 464 para radioterapia intraoperatoria; n = 412 para radioterapia externa) se observa significativamente menos efectos secundarios en la piel en las mujeres del grupo de radioterapia intraoperatoria que en las del grupo de irradiación externa (p = 0.0002). Los resultados a largo plazo (81) fueron los siguientes: en el grupo ELIOT, la tasa de recidiva del tumor de mama homolateral a los 5 años fue del 4,2% (IC del 95% 2.8-5.9), la tasa de 10 años fue del 8,1% (6.1-10.3), y la tasa a 15 años fue del 12.6% (9.8-15.9). En el grupo de ICM, la recurrencia del tumor de mama homolateral a los 5 años fue del 0.5% (IC del 95%: 0.1-1.3), la tasa a 10 años fue 1.1% (0.5-2.2), y la tasa a 15 años fue 2.4% (1.4-4.0). 193 (15%) mujeres habían muerto por otra causa, no hay diferencia entre los dos grupos (98 muertes en el grupo ELIOT frente a 95 en el grupo de ICM; HR 1.03, IC 95% 0.77-1.36, p = 0.85). En el grupo ELIOT, en cuanto a la supervivencia global la tasa fue de 96.8% (95% CI 95.1-97.9) a los 5 años, 90.7% (88.2-92.7) a los 10 años y 83.4% (79.7-86.4) a los 15 años; y en el grupo ICM, la tasa de supervivencia global fue del 96,8% (95.1-97.9) a los 5 años, 92.7% (90.4-94.4) a los 10 años, y 82,4% (78.5-85.6) a los 15 años. Los resultados a largo plazo de este ensayo confirmaron la tasa más alta de recidiva en el grupo ELIOT que en el grupo

ICM, sin diferencias en la supervivencia global, probablemente esta diferencia en los resultados se debe a una selección de pacientes de riesgo excesivo.

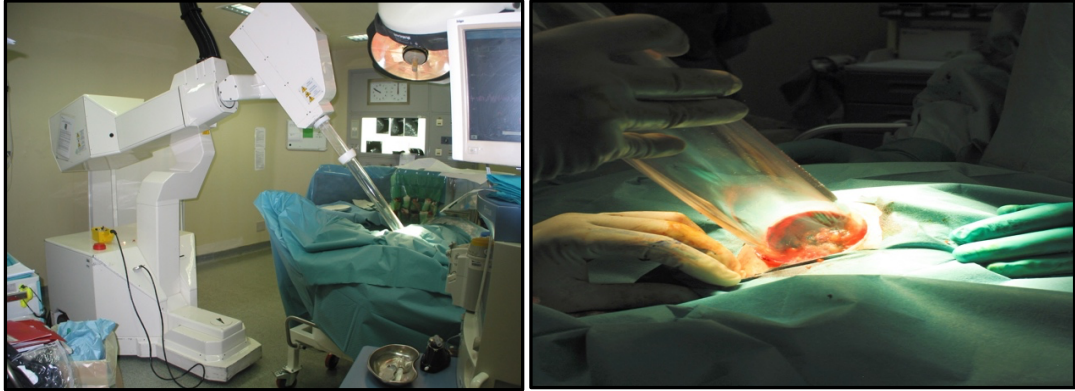


Figura 6: Posicionamiento del aplicador y administración del tratamiento RIO mediante el acelerador móvil de electrones.

1.3.3.3.2 Sistema de rayos X de 50 Kv

Vaidya y cols (82) también desarrollaron una técnica, mediante el uso de rayos X de 50kV de un microacelerador Intrabeam®, Carl Zeiss AG. En este caso, la RIO no necesita de cirugía adicional, con un aplicador esférico de entre 1,5 y 5 cm adaptado a la cavidad de la tumorectomía se puede administrar la radiación. Se acerca el aplicador a la cavidad, se sutura y se acerca el parénquima a la superficie de la esfera sin que la piel llegue a tener contacto directo, se aconseja dejar aproximadamente un 1 cm (Figuras 7 y 8).

Es habitual aplicar la dosis en la superficie del aplicador y administrar 20 Gy en una única fracción. La duración del tratamiento oscila entre los 20 y los 35 minutos (83).



Figura 7: Colocación del aplicador y preparación del tejido circundante.



Figura 8: Sistema Intrabeam[®] de 50 kV y administración del tratamiento con la unidad en posición.

Una de las ventajas de esta práctica es que no necesita de tantos elementos de radioprotección, además de ser un procedimiento sencillo y más económico.

En el estudio TARGIT-A. En este estudio 239 (15,2%) pacientes sometidas a RIO recibieron también RTE posterior por lo que la RIO fue una sobreimpresión anticipada (84). En general los resultados se mantuvieron estables en cohortes de pacientes con período de seguimiento medio creciente. Con un seguimiento a largo plazo (mediana 8,6 años, máximo 18,9 años) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la supervivencia libre de recurrencia local (cociente de riesgo 1,13; IC 95%: 0,91 a 1,41; $p = 0,28$), pero se produjeron significativamente menos muertes en el grupo TARGIT que en el grupo RTE, atribuible a menos muertes por causas cardiovasculares y otros cánceres (85).

1.3.3.3 Sistema de braquiterapia electrónica Axxent®:

La principal diferencia con los anteriores es que se basa en un aplicador de balón que utiliza una fuente de radiación de 50 Kv. El catéter tiene una única luz, similar al MammoSite®, y contiene dos puertos adicionales, uno para la evacuación de aire o fluidos y otra para llenar el balón. La fuente de radiación llega al paciente a través de un tubo en miniatura que se inserta dentro del lumen central del catéter. Este sistema es único y al utilizar fotones de baja energía no precisa de una unidad HDR de carga diferida o de habitación blindada. Se puede aplicar también de forma intraoperatoria. Este sistema fue aprobado por la FDA en 2006. Actualmente apenas existen estudios publicados que demuestren los resultados de esta técnica. **Figura 9.**



Figura 9. Aplicador utilizado en el sistema Xoft Axxent

(Fuente: página web de la empresa Xoft, Inc.
http://www.xoftinc.com/products_balloon.html)

1.3.3.4 Radioterapia externa

Una de las técnicas más utilizadas para realizar la IPA es la radioterapia externa. Esta técnica presenta como ventajas: una distribución de la dosis más homogénea, disponer de la información completa de anatomía patológica en el momento de decidir el tratamiento con radioterapia y la disponibilidad, ya que los aceleradores lineales están disponibles en todos los servicios de oncología radioterápica (86), por lo que no es necesario más abastecimiento tecnológico ni periodo adicional de aprendizaje. De acuerdo con el Libro Blanco de Oncología (87), 63 de los 76 centros españoles tienen a su disposición la braquiterapia. Faltan datos en un marco oficial sobre la RIO. Sin embargo, la falta de disponibilidad hace que la radioterapia externa siga siendo la principal opción para la irradiación del cáncer de mama. La accesibilidad a los equipos de RTE disminuye el costo inicial de la IPA, lo cual supone una de las grandes ventajas de este método.

La técnica es de fácil administración y además no es invasiva. Al ser la mama un órgano móvil, se requiere delimitar un volumen mayor para asegurar una adecuada inclusión del lecho quirúrgico y esto supone una desventaja frente al resto de técnicas.

Algunos estudios apuntan a que la IPA posee un inadecuado resultado estético, así como una correlación entre dicho resultado con el volumen previamente irradiado (88) (89).

Existen varias técnicas para la aplicación externa de radioterapia, entre las que se incluyen la RTE-3D, IMRT, tomoterapia, terapia con protones, etc. Esta variedad de técnicas podría explicar los diferentes niveles de toxicidad registrados en los diferentes estudios publicados. De acuerdo con los estudios de Moon y cols (90), analizando RTE-3D, IMRT, tomoterapia y protonterapia, los autores concluyen que, aunque todas las modalidades de RTE satisfacen los requerimientos del protocolo de la RTOG para la homogeneidad de la dosis, la IMRT es la que proporciona las planificaciones más homogéneas. La tomoterapia es la técnica que mejor conforma la dosis al PTV en comparación con RTE-3D, IMRT y protonterapia, siendo la RTE-3D la que conforma de manera más desfavorable la dosis. La protonterapia es la técnica que irradia menos los órganos de riesgo, de manera que consigue irradiar menos volumen de mama ipsilateral sana a dosis por debajo del 25% de la dosis prescrita y consigue mejor protección del pulmón ipsilateral ($V_{20}=0,4\%$) seguida de la IMRT ($V_{20}=2,3\%$), la RTE-3D ($V_{20}=6\%$) y la tomoterapia ($V_{20}=14,2\%$).

En la tabla 4 se puede ver un resumen de los resultados estudios que comparan la IPA con la irradiación global. Nuestro grupo previamente ha publicado previamente los resultados a 5 años de un ensayo aleatorizado que compara la irradiación parcial acelerada con radioterapia externa respecto la irradiación completa de la mama.

En el presente estudio pretendemos conocer los resultados de este grupo de irradiación parcial con radioterapia externa a largo plazo y también comprobar los primeros resultados realizando la irradiación parcial mediante radioterapia intraoperatoria, técnica iniciada en el Hospital del Mar en mayo de 2018.

2. Hipótesis

2.1 Hipótesis primaria

La irradiación parcial acelerada con radioterapia externa es equivalente a la irradiación completa de la mama con fraccionamiento clásico en cuanto a control local de la enfermedad, la toxicidad crónica y la estética a largo plazo.

2.2 Hipótesis secundaria

La irradiación intraoperatoria es un buen sistema para la realización de una irradiación parcial de mama comparable la irradiación externa y más cómoda.

3. Objetivos

3.1 Objetivo primario

Conocer los resultados de efectividad, toxicidad y estética a largo plazo de la irradiación parcial acelerada respecto a la irradiación completa de la mama.

3.2 Objetivo secundario

Conocer la satisfacción de las pacientes y los resultados precoces en las primeras 31 pacientes que han recibido irradiación intraoperatoria como tratamiento exclusivo.

4. Materiales y métodos

4.1 Primer estudio

Se han incluido pacientes con diagnóstico de cáncer de mama precoz con criterios de bajo riesgo de recidiva local, que se sometieron a una cirugía conservadora de la mama y fueron asignados al azar a recibir irradiación completa de la mama (ICM) o irradiación parcial acelerada.

El tamaño de la muestra originalmente planeada ($n=102$) se calculó para detectar una diferencia del 10% en la tasa de recurrencia local a 10 años entre los 2 brazos de tratamiento, con una potencia estadística del 80% ($\beta=20\%$) y un nivel de significación del 5% ($\alpha=5\%$). La cifra del 3% fue considerada, como el límite inferior de la tasa de recurrencia local a 10 años, como corresponde a los datos observados en la literatura con ICM (91)(92).

En el brazo control se usaron fracciones de 2 Gy (5 fracciones / semana), con sobreimpresión adicional de 10 Gy en lecho tumoral en algunos casos (dependiendo de los factores de riesgo para recurrencia local). En el brazo IPA, las pacientes recibieron 37,5 Gy, a 3,75 Gy / fracción, realizados dos veces al día, separadas por al menos 6 horas y administradas en 5 días hábiles consecutivos. Los criterios de delimitación de los volúmenes y las dosis máximas aceptadas en órganos de riesgo, así como las técnicas de irradiación en ambos grupos, están descritos en la publicación previa (104).

Los efectos de la radiación tardíos han sido evaluados y calificados mediante el uso de los criterios de toxicidad de RTOG (93) y se registró la peor la peor toxicidad

observada en la paciente en cualquier momento. Este control se ha realizado mediante una visita estructurada que incluye:

a) Evaluación del estado de la enfermedad local y a distancia (mamografía anual, etc)

La recurrencia local se definió como cualquier tejido tumoral confirmado histológicamente en la mama tratada.

b) Evaluación objetiva de la toxicidad, mediante el sistema multisonda, Multi Skin Center

c) Valoración de la estética reportada por las pacientes mediante escala validada de Harris (94).

4.2 Segundo estudio

Se seleccionaron las pacientes valoradas en la Unidad de Patología Mamaria del Hospital del Mar, desde junio 2018 a febrero de 2020 que habían recibido RIO.

Se establecieron 2 grupos: a) cohorte de irradiación intraoperatoria exclusiva en pacientes con tumores infiltrantes inferiores a 3 cm, de grado I o II, sin componente intraductal extenso o de alto grado, márgenes quirúrgicos libres, receptores hormonales positivos y ganglios no afectados o bien tumores intraductales puros de menos de 2,5 cm, detectados por mamografía de cribado.

b) cohorte de pacientes con RIO como sobreimpresión anticipada en los casos que no cumplían criterios para RIO exclusiva.

Todas las recibieron una sesión de radioterapia tras la tumorectomía (antes de terminar la cirugía) usando el sistema Intrabeam® (Carl Zeiss Meditec, Oberkochen, Germany) (**Figura 10**) que mediante una fuente puntual de rayos X de energía de 50 kV proporciona la dosis en la superficie de un aplicador esférico que permite una irradiación efectiva a un 1-1,5 cm de profundidad. Todas las pacientes recibieron una dosis de 20 Gy en la superficie del aplicador. El tiempo de irradiación varió en función del aplicador utilizado (**tabla 3**). El aplicador escogido se conectaba al acelerador y se introducía de forma ajustada a la cavidad quirúrgica y se mantiene en posición mediante una sutura provisional en “bolsa de tabaco”. Se procedió a la irradiación siempre con el personal de quirófano permaneciendo fuera del mismo. Finalizada la irradiación, se liberaba la sutura provisional, se retiraba el aplicador y se finalizaba la intervención.



Figura 10. Sistema Intrabeam® Carl Zeiss Meditec, Oberkochen, Germany

En la evaluación postoperatoria, todas las pacientes fueron visitadas a las 3-4 semanas de la intervención para la determinación de si fuera necesaria irradiación adicional en función del resultado anatomopatológico y según el protocolo asistencial de nuestro centro. Cuando esto fue necesario se programó la administración de la radioterapia externa de la mama post-cirugía o bien después del tratamiento sistémico con quimioterapia. En estos casos se irradió la mama con un hipofraccionamiento diario moderado de 2,7 Gy y 15 fracciones hasta una dosis total de 40,5 Gy.

Se realizó el seguimiento al mes, 3, 6, 9 y 12 meses, evaluando la toxicidad aguda postquirúrgica, la presencia de complicaciones de la cirugía, la toxicidad crónica, así

como la estética valorada por las pacientes y la calidad de vida relacionada con la salud, mediante el cuestionario Breast-Q, diseñado para reflejar la percepción de la paciente sobre los resultados de la cirugía y su grado de satisfacción en distintos aspectos relacionados con el tratamiento de su cáncer de mama (95). Los cuestionarios se respondieron un año tras la intervención, obteniéndose una puntuación de 0 a 100 en los distintos dominios de los que consta, donde un valor más alto que representa un resultado más favorable. Los cambios de más de 10 puntos en una escala de 0 a 100 son considerados resultados clínicamente relevantes (96).

El análisis estadístico se realizó utilizando el paquete informático SPSS v22 (SPSS, Inc., Chicago). Las estadísticas descriptivas utilizadas incluyeron la media / desviación estándar y la mediana / rango intercuartílico para datos paramétricos y no paramétricos, respectivamente.

| Tamaño de aplicador | Tiempo de irradiación necesario |
|----------------------------|--|
| 25mm | 17 |
| 30mm | 25 |
| 35mm | 17 |
| 40mm | 25 |
| 45mm | 34 |
| 50mm | 40 |

Tabla 3. Diámetros de los aplicadores y tiempo de irradiación

5. Resultados

5.1 Resultado del primer estudio

Se han incluido 102 pacientes con estadio precoz de cáncer de mama, tal como se muestra en la **Tabla 4** las pacientes se distribuyeron de forma homogénea en ambos brazos (51 en cada uno).

| Características | Total n=102 | ICM n=51 | IPA n=51 | p |
|-------------------------------|-------------|-------------|-------------|--------|
| Edad | 68±5.9 | 70±5.3 | 67±6.1 | 0.05 |
| Lateralidad | | | | |
| Derecha | 50 (49%) | 27 (53%) | 23 (45%) | |
| Izquierda | 52 (51%) | 24 (47%) | 28 (55%) | |
| Tamaño tumoral (mm) | 10,98±5,7 | 11.15±5.7 | 10.8±5.7 | 0.75 |
| T estadio | | | | |
| T1a | 4 (4%) | 2 (3.9%) | 2 (3.9%) | |
| T1b | 46 (45%) | 21 (41.2%) | 25 (49.1%) | |
| T1c | 45 (44%) | 25 (49%) | 20 (39.2%) | |
| T2 | 7 (7%) | 3 (5.9%) | 4 (7.8%) | |
| Cirugía | | | | |
| Lumpectomía | 93 (91.2%) | 46 (45.1%) | 47 (46.1%) | |
| Cuadrantectomía | 9 (8.8%) | 5 (9.8%) | 4 (7.8%) | |
| Grado histológico | | | | |
| 1 | 53 (52%) | 27 (52.9%) | 26 (51%) | |
| 2 | 49 (48%) | 24 (47.1%) | 25 (49.0%) | |
| Ampliación de márgenes | 11.6±3.8 | 11.6±4.4 | 11.7±3.3 | p=0.90 |
| Perfil molecular | | | | |
| RE (+) | 100 (98%) | 51 (50%) | 49 (48%) | |
| RP (+) | 88 (86%) | 45 (44%) | 43 (42%) | |
| HER2(-) | 101 (86%) | 51 (50%) | 50 (49%) | |

Tabla 4. Características de las pacientes

La mediana de seguimiento fue de 10,3 años, tras lo cual están vivas libres de enfermedad todas menos 1 en cada grupo en el último control clínico realizado. Una paciente con recaída local fue rescatada con cirugía radical y una paciente murió por progresión de la enfermedad en el brazo IPA, no habiéndose producido ninguna muerte por enfermedad en el brazo control de irradiación completa de la mama (**Tabla 5**). El resto de las pacientes murieron a causa de otra enfermedad diferente al cáncer de mama: 7 (14%) en el grupo ICM y 6 (12%) en el grupo IPA.

| | TOTAL | ICM | API |
|-----------------------------------|----------|----------|----------|
| Viva sin enfermedad | 86 (84%) | 43 (84%) | 43 (84%) |
| Recaída | 4 (4%) | 2 (4%) | 2 (4%) |
| Recidiva Local | 1 (1%) | 1 (2%) | 0 |
| Metástasis | 2 (2%) | 1 (2%) | 1 (2%) |
| Recidiva local +Metástasis | 1 (1%) | 0 | 1 (2%) |
| Éxito por otra causa | 13 (13%) | 7 (14%) | 6 (12%) |
| Éxito por enfermedad | 1 (1%) | 0 | 1 (1%) |

Tabla 5. Efectividad del tratamiento por grupos.

El control local fue excelente, produciéndose una sola recaída local en ambos grupos. Por otro lado, la probabilidad de supervivencia global según el método de Kaplan-Meier a los 12 años fue del $86\% \pm 4,2\%$, $89,9\% \pm 4,3\%$ en el grupo de ICM y $81,8\% \pm 7,4\%$ en el grupo de IPA (**figura 11**). La probabilidad de supervivencia libre de

enfermedad fue del $93,6\% \pm 3,7\%$, en el grupo de ICM y API son $91,5\% \pm 5,8\%$, y $96\% \pm 3,9\%$ respectivamente (**figura 12**). La probabilidad de supervivencia libre de metástasis fue del $96,2\% \pm 2,6\%$, y los dos grupos son similares (**figura 13**). La supervivencia libre de recaída fue del $95,5\% \pm 3,2\%$, no existiendo diferencias entre ambos grupos (**figura 14**).

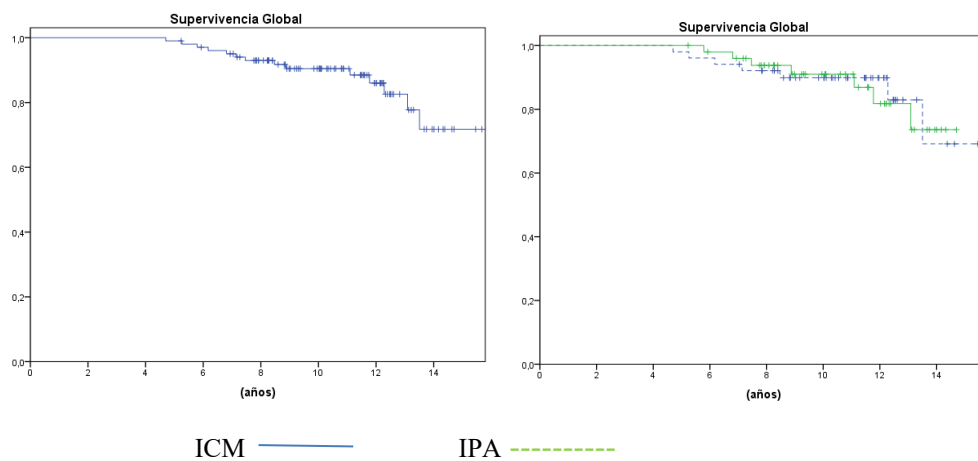


Figura 11: Supervivencia global

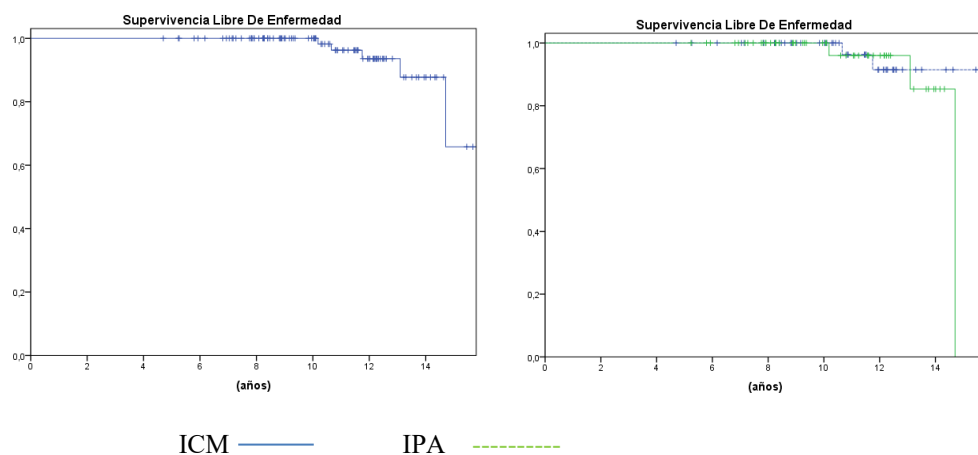


Figura 12: Supervivencia libre de enfermedad

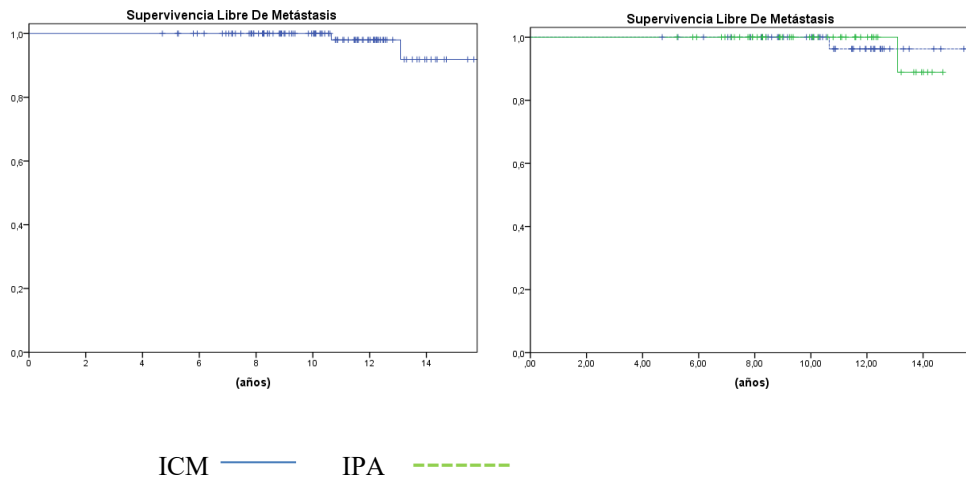


Figura 13: Supervivencia libre de metástasis

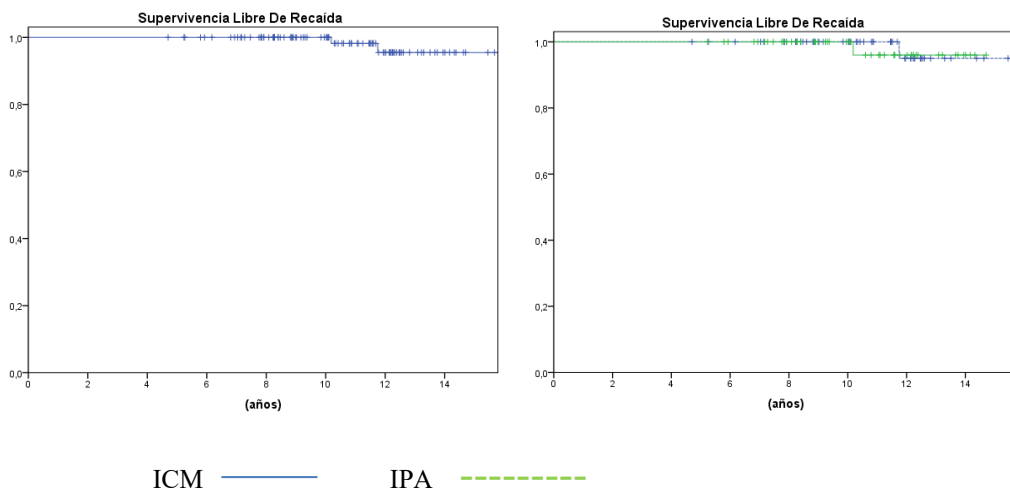


Figura 14: Supervivencia libre de recaída local

En cuanto a la toxicidad crónica, ninguna paciente del grupo ICM presentaba dolor crónico en comparación con 2 (3,9%) del brazo IPA. La dermatitis se presentó en 4 y 2 pacientes de los grupos ICM e IPA respectivamente. Tal como se muestra en la **figura 15**, hubo una tendencia a mayor fibrosis en el grupo IPA (10 pacientes) en

comparación con ICM (4 pacientes), sin embargo, esta diferencia no alcanza la significación estadística ($p=0,22$),

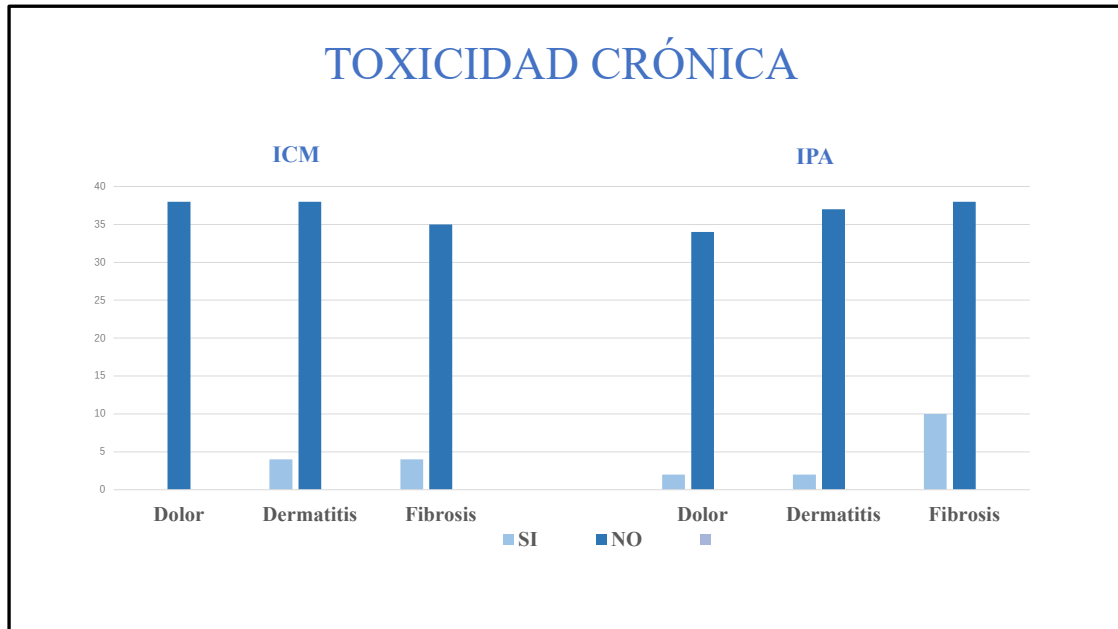
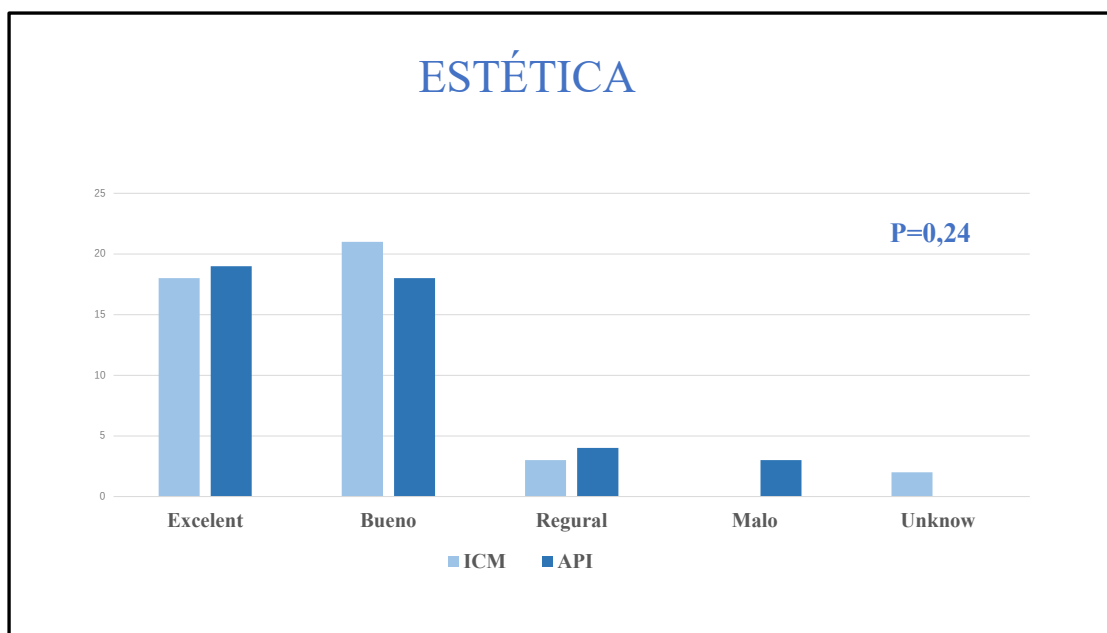


Figura 15: Toxicidad crónica

La evaluación de la estética realizada por los médicos, mostró que en el grupo de IPA 19 (43,2%) pacientes tuvieron un resultado excelente y fue similar al grupo ICM (18 pacientes, 40,9%). En el grupo ICM el 47% de las pacientes tuvo con estética buena y en el grupo IPA el 40,9% (**figura 16**). La estética fue regular en 3 y 4 pacientes de los grupos ICM e IPA respectivamente. El grupo de ICM no tuvo ninguna paciente con estética mala y el IPA tuvo 3 (6,8%). Los detalles se muestran en la Figura 20, las diferencias no son significativas ($p=0,24$).



| ESTETICA | ICM | IPA | |
|-------------|------------|------------|---------|
| Excelente | 18 (40,9%) | 19 (43,2%) | p= 0,24 |
| Buena | 21 (47%) | 18 (40,9%) | |
| Regular | 3 (6,8%) | 4 (9%) | |
| Mala | 0 (0%) | 3 (6,8%) | |
| Desconocida | 2 (4,5%) | 0 (0%) | |

Figura 16: Valoración estética subjetiva de acuerdo a los grupos de tratamiento

5.2 Resultados del segundo estudio

En total se han incluido 80 pacientes con cáncer de mama precoz tratadas con RIO. La mediana de seguimiento es de 18 meses (6-28). De las 80 pacientes, 31 fueron tratadas como irradiación parcial exclusiva, sin necesitar irradiación adyuvante posterior. Las restantes 49 pacientes recibieron radioterapia externa en la mama y en siete pacientes se trataron además las áreas ganglionares (14,3%). (figura 17).

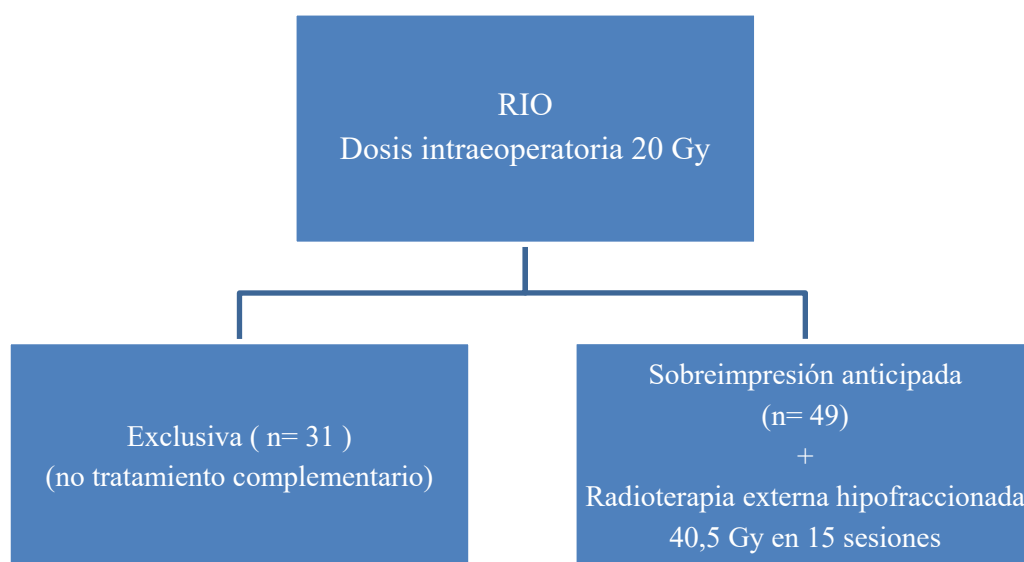


Figura 17. Distribución de las pacientes

Las características de las pacientes y de los tumores se muestran en la Tabla 6. La edad media de las pacientes fue de 63 años. En cuanto a la menopausia, 27 (87,1%) eran posmenopáusicas, ninguna premenopáusica y 4 (12,9%) perimenopáusicas.

| Pacientes | Total n=80 | Exclusiva n=31 | Boost n=49 |
|--------------------------------|------------------------|---------------------------|-----------------------|
| Edad | 63 (30-86) | 64 (48-86) | 62 (30-84) |
| Tamaño del tumor (mm) | 12,1±8,45 | 10,1±4,3 | 13,4±10,1 |
| Menopausia | | | |
| premenopausia | 14 (17,5%) | 4 (12,9%) | 10 (20,4%) |
| perimenopausia | 3 (3,8%) | 0 | 3 (6,1%) |
| postmenopausia | 63 (78,7%) | 27 (87,1%) | 36 (73,5%) |
| Lateralidad | | | |
| Derecha | 40 (50%) | 15 (48,4%) | 25 (51%) |
| Izquierda | 40(50%) | 16(51,6%) | 24(49%) |
| Localización | | | |
| QSE | 45 (56,2%) | 19 (61,3%) | 26 (53,1%) |
| OSI | 15 (18,7%) | 7 (22,6%) | 8 (16,3) |
| QIE | 10 (12,5%) | 3 (9,7) | 7 (14,3%) |
| OII | 1 (1,3% ^o) | 0 | 1 (2%) |
| Medial | 9 (11,3%) | 2 (6,5%) | 7 (14,3%) |
| Histología | | | |
| CDI | 72 (90%) | 27 (87,1%) | 45 (91,8%) |
| CLI | 1 (1,2%) | 1 (3,2%) | 0 |
| CDIS | 7 (8,8%) | 3 (9,7%) | 4 (8,2%) |
| Grado | | | |
| Grado I | 22 (27,5%) | 15 (48,4%) | 7 (14,3%) |
| Grado II | 46 (57,5%) | 15 (48,4%) | 31 (63,3%) |
| Grado III | 12 (15%) | 1(3,2%) | 11 (22,4%) |
| Intraductal acompañante | | | |
| Si | 49 (61,3%) | 14 (45,2%) | 35 (71,4%) |
| No | 31 (38,7%) | 17 (54,8%) | 14 (28,6%) |
| Invasión linfovascular | | | |
| Si | 10 (12,5%) | 0 | 10 (20,4%) |
| No | 70 (87,5%) | 31 (100%) | 39 (79,6%) |
| Márgenes | | | |
| Afectados | 2 (2,5%) | 0 | 2 (4,1%) |
| No afectados | 78 (97,5%) | 31 (100%) | 47 (95,9%) |
| Afectación ganglionar | | | |
| pN0 | 67 (83,8%) | 30 (96,8%) | 37(75,5%) |
| pN1 | 11 (13,7%) | 1 (3,2%) | 10 (20,5%) |
| pN2 | 2 (2,5%) | 0 | 2 (4%) |

Tabla 6. Características de las pacientes

Existía historia de neoplasia de mama previa en 13 pacientes, de las cuales 10 eran contralaterales y 3 a nivel ipsilateral, tratadas pues en el momento de la recaída (1 sin haber recibido radioterapia tras el primer tratamiento conservador). En cuanto a la lateralidad, las pacientes se distribuyeron por igual en 40 casos por cada lado. El tamaño medio tumoral fue de 12,1mm (0,1mm-65mm; DS=8,44) y la mayoría de los tumores eran de grado I (n=22) o grado II (n=46), siete pacientes tenían un carcinoma intraductal y el resto carcinoma infiltrante, aunque en 49 ocasiones tenía componente intraductal. El margen quirúrgico tras la resección fue libre en todas las pacientes. La mayoría de las pacientes tenían ganglios negativos en el diagnóstico (73) y tras la cirugía 13 pacientes tuvieron ganglios afectados (Tabla 6). Cinco pacientes (4,3%) fueron tratadas con quimioterapia neoadyuvante y 18 pacientes (22,5%) con quimioterapia adyuvante. Todas las pacientes tenían receptores hormonales positivos.

(tabla 7)

| | Total N=80 | Exclusiva N=31 | Boost N=49 |
|------------------------------------|---------------|-------------------|---------------|
| Receptores estrógeno | | | |
| Positivo | 72 (90%) | 30(96,8%) | 42(85,7%) |
| Positivo débil | 8(10%) | 1(3,2%) | 7(14,3%) |
| Negativo | 0 | 0 | 0 |
| Receptores progesterona | | | |
| Positivo | 56(70%) | 24(77,4%) | 32(65,3%) |
| Positivo débil | 23(28,7%) | 7(22,6) | 16(32,7%) |
| Desconocido | 1(1,3) | 0 | 1(2%) |
| Ki 67 | | | |
| <25 | 69(86,3%) | 28(90,3%) | 41(83,7%) |
| ≥25 | 11(13,7%) | 3(9,7%) | 8(16,3%) |
| Her2 | | | |
| Positivo | 79(98,7%) | 31(100%) | 48(98%) |
| Negativo | 1(1,3%) | 0 | 1(2%) |
| Quimioterapia | | | |
| Adyuvante | 18(22,5%) | 6(19,4%) | 12(24,5%) |
| Neoadyuvante | 5(6,3%) | 0 | 5(10,2%) |
| Tratamiento antiestrogénico | 69(86,3%) | 28(90,3%) | 41(83,7%) |
| Irradiación externa | | | |
| No | 31(38,8%) | 0 | 0 |
| Mama | 42(52,5%) | 0 | 42(85,7%) |
| Mama+SC+Axilla I-III | 7(8,7%) | 0 | 7(14,3%) |

Tabla 7. Características de perfil molecular y tratamiento recibidos. SC: supraclavicular

Tal como se muestra en la Figura 22, el tamaño del aplicador esférico más utilizado para irradiación intraoperatoria con el sistema Intrabeam fue el de 35 mm.

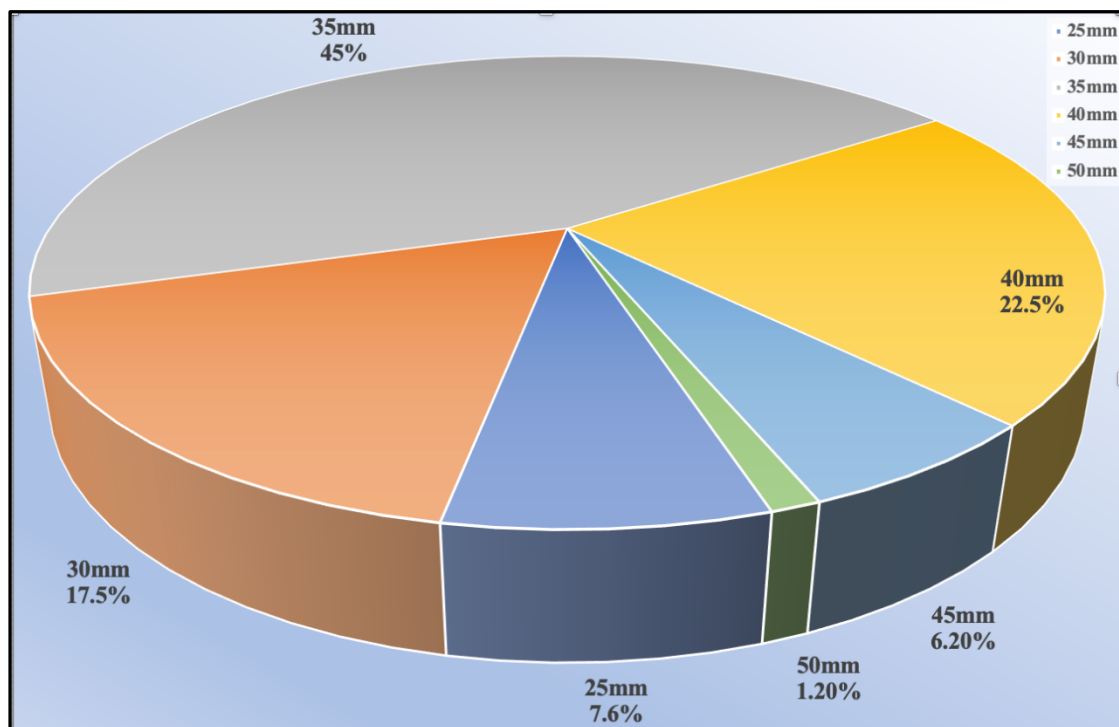


Figura 22. Aplicadores utilizados en la irradiación intraoperatoria

En 38 casos se produjo seroma postquirúrgico, 17 (54,8%) pacientes en el grupo de RIO exclusiva. Tres pacientes necesitaron drenaje por punción. El periodo de seroma de la RIO exclusiva tuvo una duración máxima de 720 días y mínimo es 21 días. La toxicidad de las pacientes se muestra en **la tabla 8**. Ninguna paciente del grupo de RIO exclusiva mostraba toxicidad aguda en el último control.

| Toxicidad | Total n=80 | Exclusiva n=31 | Boost n=49 | p |
|--------------------------|----------------------|--------------------------|----------------------|----------|
| Seroma | 38 (47,5%) | 17 (54,8%) | 21 (42,9%) | |
| Duración | 226 (20-810) | 233 (21-720) | 221 (20-810) | 0,867 |
| Toxicidad aguda | | | | |
| Dermatitis | | | | |
| G1 | 6 (7,5%) | 0 | 6 (12,2%) | |
| G2 | 5 (6,3%) | 0 | 5 (10,2%) | |
| Mastitis subaguda | 1 (1,3%) | 0 | 1 (2%) | |
| Fibrosis | | | | |
| G 0 | 60 (75%) | 27 (87,2%) | 33 (67,4%) | |
| G1 | 18 (22,5%) | 4 (12,9%) | 14 (28,6%) | |
| G2 | 2 (2,5%) | 0 | 2 (4%) | |

Tabla 8. Toxicidad aguda de las pacientes

Respecto a la toxicidad crónica, un total de 20 pacientes presenta fibrosis (18 pacientes con fibrosis grado I, y 2 pacientes de grado II), que se distribuyeron en el grupo de sobreimpresión 15(30,5%) pacientes y 3(9,6 %) pacientes en el grupo de RIO exclusiva. La valoración estética se ha podido realizar en 74 pacientes y resultó mala en dos 2 pacientes, 7 pacientes aceptable, 38 pacientes con resultado bueno y 27 pacientes tuvieron estética muy buena (**tabla 9**).

| Estética | Total N=80 | Exclusiva N=31 | Boost N=49 |
|-------------------|----------------------|--------------------------|----------------------|
| Muy buena | 27 (33,8%) | 15 (48,4%) | 12 (24,5%) |
| Buena | 38 (47,5%) | 15 (48,4%) | 23 (46,9%) |
| Aceptable | 7 (8,8%) | 1 (3,2%) | 6 (12,2%) |
| Mala | 2 (2,5%) | 0 | 2 (4,1%) |
| No conocer | 6 (7,5%) | 0 | 6(12,2%) |

Tabla 9. Estética de las pacientes

Del total de pacientes incluidas, 67 pacientes (84%) completaron los cuestionarios, Breast-Q. Tal como se muestra en la tabla 10 y en la figura 22, el grupo de RIO exclusiva obtiene mejor puntuación en la satisfacción de la mama, toxicidad, bienestar sexual, satisfacción con la información, pero sólo el bienestar psicológico y la satisfacción con el cirujano presentan diferencias estadísticamente significativas. Por contra se obtienen mejores resultados en el grupo de sobreimpresión en cuanto bienestar físico y satisfacción con el equipo y con el personal administrativo.

| | Global | RIO <i>boost</i> | RIO <i>exclusiva</i> | p |
|--|--------|---------------------|-------------------------|-------|
| Satisfacción con la mama | 66.94 | 66.39 | 67.84 | 0.739 |
| Efectos adversos radioterapia | 74.36 | 72.22 | 77.44 | 0.437 |
| Bienestar psico-social | 70.20 | 65.53 | 78 | 0.018 |
| Bienestar sexual | 68.42 | 65.38 | 74.8 | 0.195 |
| Bienestar físico | 70.04 | 72.08 | 66.16 | 0.240 |
| Satisfacción con la información | 68.69 | 68.05 | 69.68 | 0.944 |
| Satisfacción con cirujana/o | 90.15 | 86.27 | 96.36 | 0.031 |
| Satisfacción con el equipo | 93.63 | 94.23 | 92.67 | 0.780 |
| Satisfacción con el personal administrativo | 96.23 | 98.97 | 92.92 | 0.051 |

Tabla 10 Resultados de Breast-Q

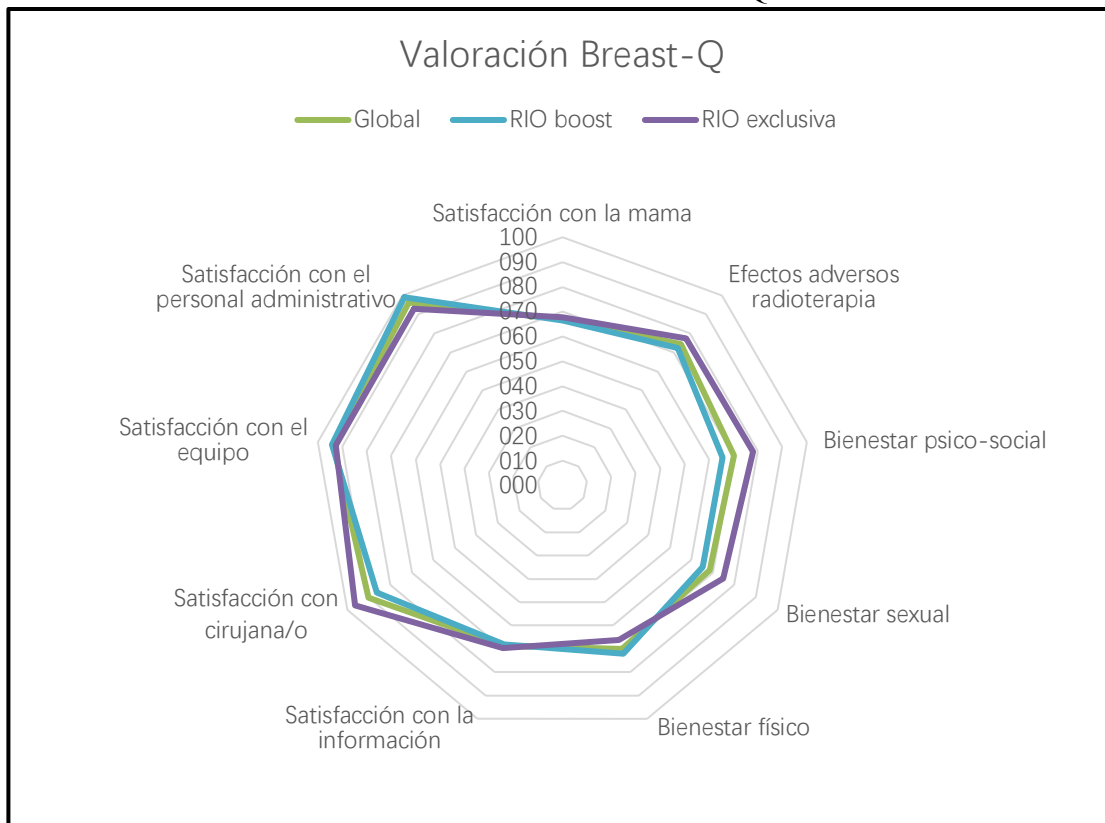


Figura 23 Representación de los resultados de Breast-Q

6. Discusión

El uso de la irradiación parcial acelerada de la mama en pacientes con buen pronóstico se inició con técnicas de braquiterapia intersticial. Pòlgar et al. (97) evaluaron prospectivamente a 258 mujeres con cáncer de mama en estadio temprano aleatorizadas a ICM o IPA y no encontraron diferencias en la recidiva local entre ICM y IPA (5,1% vs 5,9%). Por otra parte, la estética fue mejor en el brazo de IPA (81% de estética buena / excelente vs 63%; $p < 0.009$). En el mismo estudio, tras una mediana de seguimiento superior a los 6 años, las pacientes que recibieron IPA con braquiterapia intersticial tuvieron significativamente menos efectos secundarios tardíos moderados o graves en la piel. Se objetivó un predominio de resultado estético excelente en el grupo de IPA mientras que el de irradiación completa de la mama el resultado más frecuente fue valorado como bueno (98).

En el estudio de Beitsch (99) se analizaron 1.449 pacientes, con cáncer de mama temprano y tratamiento conservador con braquiterapia basada en balón MammoSite de una luz para administrar IPA (34 Gy en fracciones de 3.4-Gy). Con un seguimiento de 36 y 72 meses, el porcentaje de pacientes evaluables con resultados estéticos buenos / excelentes (E / B) a los 36 y 72 meses fue del 93.3% ($n = 708/759$) y 90.4% ($n = 235/260$). Los tumores más grandes (T2) y el espaciamiento de la piel fueron los dos predictores independientes más importantes de la estética resultante. Existen otros estudios que utilizan el sistema MammoSite® en IPA y que avalan su empleo (100)(101)(102)(103)(104)(105). Los resultados muestran tasas de recaída local entre el 0% y el 5,7% con un periodo de seguimiento intermedio de 20 a 60 meses. En el

estudio de la American Society of Breast Surgeons (52) (ASBS) se incluyen 1449 pacientes con cáncer de mama, in situ e infiltrante, y describen una tasa de recaída local del 2,8% con una mediana de seguimiento de 63,1 meses y una probabilidad de recaída local actuarial a los 5 años del 3,8%. En este estudio, los receptores de estrógenos negativos se asociaron con un mayor riesgo de RL en las pacientes con carcinoma infiltrante, mientras que la edad menor de 50 años y los márgenes positivos se asociaron a un aumento de RL en las pacientes con CDIS. Los resultados cosméticos con la técnica de MammoSite® son buenos y excelentes en el 84%-95% de los casos (52) (53) (55) (106). El estudio de la ASBS registró resultados estéticos excelentes/buenos en un 91,3%, 90,5% y 90,6% a los 60, 72 y 84 meses respectivamente. La toxicidad aguda con MammoSite® está asociada sobre todo a eritema, edema y dolor. El seroma es la toxicidad crónica más frecuente asociada al MammoSite®, siendo relevante en las series pequeñas en las que se observa de forma persistente en el 50% al 72% de los casos (56).

El ensayo NSABP B-39 / RTOG 0413(107) mostró que el riesgo de un evento fue significativamente mayor para el grupo de IPA que para el grupo de irradiación de mama completa, pero la diferencia absoluta a 10 años en la estimación de supervivencia libre de recurrencia fue pequeña (<1,6%). El intervalo libre de enfermedad a distancia, la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad no fueron diferentes entre ambos grupos. El resumen de los estudios se presenta en la tabla 11.

A diferencia de las experiencias de IPA con braquiterapia no disponemos de tantos resultados con radioterapia externa tridimensional. Uno de los primeros estudios fue el de Ribeiro y colaboradores (108) del Christie Hospital, publicado en 1993, con 708 pacientes tratadas entre 1982 y 1987 (355 pacientes en cada brazo). En un brazo se irradiaba todo el volumen mamario administrando 40 Gy en 15 fracciones mediante RTE-3D y en el otro brazo se irradiaba sólo el lecho tumoral administrando 40–42,5 Gy en 8 fracciones utilizando electrones. Tras una mediana de seguimiento de 65 meses, la tasa de recaída local fue del 8%–14% para los pacientes que recibieron ICM frente al 15%–34% en pacientes con IPA ($p=0,0008$).

Dos ensayos recientes han planteado inquietudes acerca de la posibilidad de mayores tasas de toxicidad y reducción de la estética con esta técnica de 3DRT. Hepel et al (109) describen los resultados en 64 pacientes tratados en la Universidad de Tufts, utilizando pautas similares a los encontrados en el ensayo fase 3 de NSABP B-39 / RTOG 0413 (110). Tras seguimiento de 15 meses, el 10% de los pacientes tenían toxicidad tardía moderada a severa, y el 18.4% estética pobre o regular. La fibrosis subcutánea fue la toxicidad más común, con un 25% de pacientes que experimentaron fibrosis de grados 2 a 4.

El estudio de Stecklein (111) muestra que la fibrosis G1 y el seroma fueron más comunes con braquiterapia que con radioterapia tridimensional.

En el Ontario Ensayo RAPID de Clinical Oncology Group (112), la IPA con radioterapia externa no fue inferior a la irradiación mamaria completa en la prevención

de recaída local en mujeres con DCIS o cáncer de mama con ganglios negativos. El riesgo de la recurrencia local fue baja en ambos grupos de tratamiento y las diferencias absolutas a lo largo de 8 años fueron pequeñas. El riesgo de recaída local en este ensayo fue inferior al observado en nuestros ensayos anteriores de irradiación mamaria completa, probablemente como resultado de la inclusión de pacientes con cánceres más pequeños, mejores técnicas en cuanto al diagnóstico por la imagen, las técnicas quirúrgicas y el tratamiento sistémico adyuvante mejorados (113,114).

Vicini y cols (115) utilizan la RTE-3D en 91 pacientes para la realización de IPA. Tras 24 meses de seguimiento no se objetivaron recidivas locales. Los resultados estéticos son excelentes/buenos en el 100% de las pacientes a los 6 meses, del 93% al año de seguimiento, del 91% a los 2 años y del 90% a ≥ 3 años. Dos pacientes (3%) presentaron toxicidad grado 3 (dolor) que se resolvió con el tiempo.

Chen et al. (116) informaron sobre la eficacia, estética y toxicidad en 94 pacientes tratados con 3D-CRT. Llegaron a la conclusión de que los resultados de 3D-CRT parecen ser comparables a los de otros enfoques con un seguimiento similar. También en un ensayo de irradiación parcial con radioterapia externa conformada administrando 40 Gy en 10 sesiones diarias se obtienen unos resultados buenos de control local y una tolerancia aceptable (117) tras un seguimiento mediano de 58 meses.

En el estudio prospectivo de la RTOG-0319 se incluyeron 52 pacientes con resultados similares con una mediana de seguimiento de 4,5 años, aunque la recaída local fue del 6%. Solo dos pacientes (4%) presentaron toxicidad grado 3. En este estudio se objetiva

una menor exposición a la irradiación del pulmón homolateral y una mayor protección del corazón cuando son tumores en las mamas izquierdas frente a la ICM (118).

Finalmente, Horst et al (119) analizan a 141 pacientes en las que se realiza IPA con RTE (3 a 5 campos no coplanares). Con un seguimiento medio de 60 meses se objetivan cuatro recaídas locales, 3 de ellas en otro lugar y una recaída local. La recaída local actuarial a 5 y 8 años fue del 3,3% y del 5,2% respectivamente. Los resultados estéticos fueron excelentes o buenos en el 95% de las pacientes.

Con la intención de disminuir la toxicidad cuando se utiliza la RTE-3D, en concreto la dosis en pulmón, se propone la combinación de fotones y electrones. En este sentido destacan varios trabajos. Taghian y cols (120) propusieron una combinación de fotones y electrones, utilizando 3 campos tangenciales conformados opuestos de 6MV o 10 MV (“minitangenciales”), consiguiendo una mejor cobertura del PTV con una menor dosis al pulmón homolateral. Recht y cols (121) concluyen en su estudio que el riesgo de neumonitis r dica en las pacientes tratado con IPA está en relación con el volumen de pulmón homolateral irradiado, siendo la exposición de este pulmón menor cuando se utilizan fotones y electrones frente a la utilización de fotones solos.

El metan lisis de 5 ensayos que incluyeron 6.486 pacientes mostró tasas de recurrencia local de 5 años significativamente diferentes para los grupos de IPA y ICM ( ndice de riesgo = 4,54; intervalo de confianza del 95%: 1.78–11.61, $p = 0.002$). Un análisis más detallado mostró que esta diferencia puede estar relacionada con la elección de los métodos de tratamiento. Se otorgó un beneficio al grupo IPA ya que las muertes por

causa diferente al cáncer de mama en las pacientes que recibieron irradiación completa fue superior (122). No hubo diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a las recurrencias ganglionar o sistémica y la supervivencia global o las tasas de mortalidad. Los efectos secundarios de toxicidad y los resultados estéticos fueron similares en ambos grupos, pero la radioterapia parcial parecía tener una mayor toxicidad aguda.

Nuestros datos publicados anteriormente, sugieren que la IPA puede reducir la toxicidad aguda en comparación con ICM (83). Por otra parte, la toxicidad cutánea tardía fue similar entre los 2 brazos de tratamiento tras largo seguimiento. Hacia el año 5, los pacientes en el brazo IPA mostraron una mayor reducción de la toxicidad dado que la toxicidad presentada fue transitoria. La fibrosis moderada y grave en el brazo sin sobreimpresión fueron mucho más bajas (1,6% y 1,3%, respectivamente), lo que sugiere que la mayoría de los casos de fibrosis parecen atribuirse al aumento de dosis local. En nuestro ensayo, el 66% de los pacientes recibió una dosis adicional de sobreimpresión en el brazo de ICM. En el brazo de IPA, la elasticidad fue significativamente menor en la zona del cuadrante mamario tratado que en los volúmenes no tratados homo lateral y contra lateral.

La evaluación estética de los médicos mostró que más del 75% de los pacientes en el brazo IPA tuvieron excelente o buena estética, y estos resultados parecían mantenerse estables en el tiempo. En el seguimiento a 10 años los dos tratamientos son similares

y no hay diferencias. Es importante destacar que la concordancia entre pacientes y médicos la valoración de la estética fue buena (123).

Nuestro estudio confirma los estudios anteriores, no hubo diferencias en la eficacia de los tratamientos y no se observaron diferencias, en cuanto a toxicidad crónica, y los resultados estéticos fueron similares y satisfactorios en ambos grupos.

Estos resultados son similares a los publicados recientemente por Shah et al (124), quienes observaron que más del 80% de los pacientes tuvieron buenos/excelentes resultados en la estética después de una mediana de seguimiento de 4,8 años. En consecuencia, de manera similar a los hallazgos de Polgar (100) los resultados estéticos fueron mejores en el brazo IPA.

Con el desarrollo de la IMRT se propuso esta técnica como alternativa a la RTE-3D en la irradiación parcial de la mama. La IMRT parece ofrecer ciertas ventajas entre las que se encuentra la mayor homogeneidad de la dosis en el volumen de tratamiento (125) y la reducción de las altas dosis en los tejidos sanos, sobre todo en los órganos de riesgo (corazón y pulmón homolateral) (126). La irradiación parcial con IMRT/VMAT presenta una mejor dosificación en la irradiación IPA, sin embargo, el volumen de tejido sano que recibe bajas dosis de radiación es mucho mayor. La repercusión que tiene este hecho en la inducción de segundos tumores no está definida, pero es motivo de preocupación y de estudio en la actualidad. Múltiples trabajos han sido publicados analizando el papel de la IMRT en la irradiación parcial de la mama. Livi et al. (127) en un estudio fase III, aleatorizaron las pacientes a IPA frente ICM

utilizando la IMRT como técnica de irradiación administrando 30 Gy en 5 fracciones no consecutivas. La tasa de recaída local con una mediana de seguimiento de 5 años fue de 1,5% en ambos brazos (IPA con IMRT y ICM). La IPA consiguió menor tasa de efectos secundarios agudos, 5% toxicidad G1 y 0,8% toxicidad G2, frente al 22% G1 y el 19% G2 en el grupo de ICM. Por otro lado, la IPA con IMRT se asoció con una disminución de la fibrosis cutánea tardía pasando del 11,2% con ICM al 4,5% con IPA, lo que mejora los resultados estéticos (128). Leonard et al (129) obtienen resultados similares en términos de control local y toxicidad. Sin embargo, hay que destacar que en el estudio de Jagsi y cols (85), con un seguimiento medio de 2,5 años, se observa una toxicidad cutánea importante, con un 20,6% de las pacientes tratadas con IMRT con estética inaceptable.

Otras técnicas novedosas de radioterapia externa se han ensayado para la IPA. La irradiación parcial mediante SBRT según el estudio de Obayomi, en 10 pacientes tratadas mediante Ciber-Knife, tras el seguimiento de 1,6 años, todas las pacientes presentaron una estética excelente/buena (130), por lo que esta técnica puede ser una opción de futuro.

En el estudio de Galland, noventa y ocho pacientes inscritas en un ensayo clínico prospectivo multicéntrico de irradiación parcial acelerada de mama que fueron tratadas con una técnica tridimensional basada en fotones o con protones, las tasas de control local fueron las mismas para cada modalidad, pero los pacientes tratados con protones exhibieron tasas más altas de toxicidad cutánea a largo plazo (131).

Otro estudio sugiere, que la IPA con protones de múltiples campos produce reacciones cutáneas tempranas moderadas solamente, los cambios severos son raros y generalmente se resuelve en seis meses (132). Se puede concluir que esta técnica a pesar de una teórica mejor conformación de la dosis apenas aporta mejora a largo plazo significativa en cuanto a la tolerancia a largo plazo, y tiene un costo significativamente mayor.

| Estudio | Año | N | Dosis (Gy) | Grupos | Recaída local | Resultado estético Excelente/Bueno | Toxicidad crónica G ≥ 2 | Seguimiento medio (meses) |
|---------------|------|------|---|----------------------|---------------|---|----------------------------|---------------------------|
| Ribero (108) | 1993 | 710 | 40 42,5(8) ^a | IPA | 15%-34% | -- | 14% | 65 |
| | | | | ICM | 8%-14% | | 15% | |
| Clark (113) | 1996 | 837 | 40 | Radioterapia | 11% | - | - | 91 |
| | | | | No radioterapia | 35% | | | |
| Chen (104) | 2000 | 94 | 34, 38.5(10) ^b | - | - | 89% | 3% | 50 |
| Vicini (110) | 2005 | 58 | 38.5(10) ^b | - | - | 81,6% | 10% | 15 |
| Leonard (129) | 2007 | 55 | 38.5(10) ^b 34(10) ^b | - | 0 | 95% | 0 | 10 |
| Vicini (115) | 2007 | 91 | 38.5(10) ^b 34(10) ^b | - | 0 | 6 meses 100% 1 año 93% 2 años 91% | 3% | 24 |
| Recht (121) | 2009 | 198 | 32(8) ^b | IPA con fotones | - | - | - | 38 |
| | | | 34(9) ^b | Fotones + electrones | | | | |
| Hepel (109) | 2009 | 64 | 38.5(10) ^b | - | - | 81,7% | 10% | 15 |
| Vicini (118) | 2010 | 58 | 38.5(10) ^b | - | 6% | - | 4% | 54 |
| Livi (127) | 2010 | 259 | 30(5) ^a | IPA | 1,5% | | - | 60 |
| | | | | ICM | 1,5% | | | |
| Chen (116) | 2010 | 94 | 38.5(10) ^b | - | 1,1% | 89% | 3% | 48 |
| Jagsi (88) | 2010 | 34 | 38.5(10) ^b | - | - | 79% | 0,9% | 30 |
| Beitsch (99) | 2011 | 1449 | 34(10) ^a | 36 meses | - | 93,3% | - | 54 |
| | | | | 72 meses | | 90,4% | | |

Tabla 11. Resumen de los estudios de IPA; a: dosis diaria. b: bifraccionada.

| Estudio | Año | N | Dosis (Gy) | Grupos | Recaída local | Resultado estético Excelente/Bueno | Toxicidad crónica G ≥ 2 | Seguimiento medio (meses) |
|-----------------|------|------|---|--------------------|---------------|---------------------------------------|----------------------------|---------------------------|
| Rodriguez (86) | 2013 | 102 | 37,5(10) ^b | IPA | 0 | >75% | 0 | 60 |
| | | | | ICM | | >84% | | |
| Polgar (97) | 2013 | 258 | 45 | IPA | 5,9% | 81% | - | 130 |
| | | | 50,4(7) ^a | ICM | 5,1% | 63% | | |
| Galland (131) | 2014 | 98 | 32(8) ^b | Protones | 6% | 94% | 62% | 83 |
| | | | | Fotones/Electrones | | | 18% | |
| Livi (128) | 2015 | 520 | 50 | IPA | - | 99% | 0 | 60 |
| | | | 30(10) ^a | ICM | | 100% | 0,8% | |
| Polgar (98) | 2017 | 1328 | 50(10) ^a | IPA | - | 93% | 10,7% | 79 |
| | | | | ICM | | 90% | 6,9% | |
| Schafer (72) | 2018 | 1328 | 50(10) ^b 30-32(7) ^b | IPA | - | - | - | 60 |
| | | | | ICM | | | | |
| Vicini (107) | 2019 | 4216 | 50 ^a , 34, 38.5(10) ^b | IPA | 4,6% | - | 54% | 122 |
| | | | | ICM | 3,9% | | 66% | |
| Stecklein (111) | 2019 | 281 | 34(10) ^b | Braquiterapia | 4,3% | 71,8% | 6,4% | 41 |
| | | | 38.5(10) ^b | 3D | | 82,8% | 3,4% | |
| Whelan (112) | 2019 | 2135 | 38.5(10) ^b | IPA | 3% | 64% | 32% | 103 |
| | | | 42,5(16) ^a , 50(25) ^a | ICM | 2,8% | 81% | 13% | |
| Braunstein(117) | 2019 | 106 | 40(10) ^a | - | 2,8% | 99% | 15% | 58 |

Tabla 11. Resumen de los estudios de IPA (continuación); a: dosis diaria. b: bifraccionada.

Otra posibilidad de tratamiento lo constituye la irradiación intraoperatoria. La irradiación intraoperatoria se utiliza principalmente con dos enfoques, que incluyen la radioterapia intraoperatoria con electrones que utiliza electrones de gran dosis (3-12 MeV) y la radioterapia intraoperatoria dirigida que administra rayos X de bajo voltaje de 30-50 kV directamente.

Las primeras experiencias de RIO se han realizado con aceleradores móviles que proporcionan irradiación mediante electrones. El ensayo ELIOT del Instituto Europeo de Oncología(133) demostró en 1305 pacientes (654 pacientes con radioterapia externa y 651 pacientes con radioterapia intraoperatoria mediante un acelerador móvil de electrones) tras 5 años de seguimiento, que la tasa de recidiva fue superior en el grupo de intraoperatoria que con la radioterapia externa, aunque la tasa de recaída homolateral en el grupo de radioterapia intraoperatoria estuvo dentro del margen de equivalencia preespecificado. La supervivencia general no difirió entre los grupos. Una mejor selección de pacientes podría reducir la tasa de recaída local con radioterapia intraoperatoria con electrones (134,135). El resumen de los estudios se presenta en la tabla 12.

Los resultados publicados del ensayo ELIOT a medio y largo plazo demuestran que en el brazo de irradiación intraoperatoria la tasa de recaída local era superior si bien la supervivencia global fue similar. Los autores de dicho estudio consideran que es importante ofrecer la técnica de RIO con electrones en pacientes con bajo riesgo de RL (81).

En el estudio de Jacobs (136) la comparación de RIO de electrones ($1 \times 23,3$ Gy) o y radioterapia externa IPA de fotones ($10 \times 3,85$ Gy al día) observó menos síntomas mamarios en pacientes que se sometieron a radioterapia externa irradiación parcial de la mama, tanto a corto como a largo plazo, si bien la gravedad de los síntomas de la mama fue mayor después de la intervención, pero se recuperó en 3 meses, por lo que los síntomas postoperatorios de la mama no fueron peores en el grupo con RIO. Dado que no hay datos disponibles sobre RIO en pacientes asiáticas con cáncer de mama, Sawaki (137) realizó un ensayo de fase II de un solo brazo, no aleatorizado, para evaluar la eficacia y seguridad de la RIO utilizando dos tipos de dispositivos (acelerador lineal convencional o acelerador móvil Mobetron). El criterio de valoración principal fue la tasa de recurrencia local (RL) y los criterios de valoración secundarios fueron la seguridad durante cinco años y la estética. Un total de 129 pacientes se sometieron a RIO a 21 Gy y después de un seguimiento de 59,5 meses, la RL fue de 3,1%. El 83,0% de las pacientes seguidas tres años después de la RIO obtuvieron resultados estéticos de buenos a excelentes (138).

En el estudio de Lemanski (139) se analizan 200 pacientes con una edad mediana de 68 años (rango, 59-87 años) que recibieron RIO entre enero de 2010 y octubre de 2014. Tras una mediana de seguimiento de 53,4 meses, un total de 193 pacientes seguían vivas. La tasa de recurrencia local fue del 2,5%. Las tasas de la supervivencia libre de recaídas a 1 y 5 años fueron del 100% y del 95,2%, respectivamente. A los 12 meses de la cirugía, la satisfacción con la RIO fue excelente para el 86,9% de las pacientes. Los resultados estéticos fueron considerados por pacientes y médicos como buenos o

muy buenos en el 89,4% y el 97,3% de los casos, respectivamente. La RIO para pacientes seleccionadas con cáncer de mama muestra bajas tasas de recurrencia, buenos resultados cosméticos y una excelente satisfacción.

Varios estudios (140,141) han demostrado que el líquido del seroma que aparece después de la radioterapia intraoperatoria puede reducir la tasa de recurrencia local del cáncer de mama. Belletti (142) descubrió que el seroma puede estimular la proliferación, la migración y la invasión de líneas celulares de cáncer de mama. Además, Segatto (143) indicó que el seroma indujo fuertemente fenotipos de células de cáncer de mama en forma de tallo, basándose principalmente en la señalización STAT3, que era crucial para la tumorigenicidad y la formación de la recaída local del cáncer de mama después de la cirugía. Kulcenty (144) demostró que el seroma induce la apoptosis en líneas celulares de cáncer de mama para reducir la tasa de proliferación y la capacidad de invasión de las células tumorales por lo que el seroma puede activar la vía apoptótica extrínseca en la línea celular MCF7.

En el estudio TARGIT-A (145) se incluyen 3451 pacientes aleatorizadas a recibir RTE (1730) o RIO con fotones de 50 KV mediante el sistema Intrabeam (1721). La mediana de seguimiento fue de 5 años y la mortalidad por cáncer de mama fue similar entre ambos grupos, la recaída local a los cinco años fue del 2,11% para RIO en comparación con el 0,95% de la RTE (diferencia 1,16%, intervalo de confianza del 90%: 0,32 a 1,99). En los primeros cinco años, se informaron 13 recurrencias locales adicionales (24/1140 frente a 11/1158) pero 14 muertes menos (42/1140 frente a 56/1158) para RIO en comparación con RTE. Con un seguimiento a más largo plazo (92), mediana de 8,6

años, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la supervivencia libre de recurrencia local (cociente de riesgo 1,13; intervalo de confianza del 95%: 0,91 a 1,41; $p=0,28$), supervivencia libre de mastectomía (0,96, 0,78 a 1,19, $p=0,74$), supervivencia libre de enfermedad a distancia (0,88, 0,69 a 1,12, $p=0,30$), supervivencia global (0,82, 0,63 a 1,05, $p = 0,13$) y mortalidad por cáncer (1,12, 0,78 a 1,60, $p = 0,54$). La mortalidad por otras causas fue significativamente menor (0.59, 0.40 a 0.86, $p=0.005$). Las complicaciones relacionadas con la herida fueron similares entre los grupos, pero había significativamente menos toxicidad grado 3 o 4 relacionada con la radioterapia en el grupo de intraoperatoria.

En el ensayo TARGIT-retrospectivo (TARGIT-R) (146), el 79% de las pacientes recibió RIO en el momento de la cirugía, el 7% recibió RIO en un segundo acto quirúrgico y el 14% como sobreimpresión seguida de RTE. Después de una mediana de seguimiento de 23,3 meses, la recurrencia local fue del 2,3% para todas las pacientes tratadas. La RIO realizada en el momento de la tumorectomía obtiene los mejores resultados, la tasa de recurrencia de la RIO primaria frente a la RIO secundaria fue del 2,4% vs 6,6%. Estos resultados son similares a los de varios estudios anteriores en que tanto la tasa de mortalidad como la tasa de recurrencia eran bajas (147).

Estudios previos han sugerido un mejor resultado estético mediante evaluaciones sistemáticas de la misma y con aguda de sistema objetivos (148), asistido por ordenados más baja toxicidad cutánea a corto y largo plazo, y mejor calidad de vida con TARGIT (149).

Todo parece indicar que no hay mayor toxicidad con RIO (150), los efectos tóxicos locales relacionados con la radioterapia son ligeramente reducidos.

En relación a la toxicidad tardía, Zur y col. (151) estudiaron la aparición de complicaciones en 395 pacientes con cáncer de mama tratadas con irradiación intraoperatoria a 1 año, encontraron que 108 pacientes (27,3%) tuvieron complicaciones (5%), siendo las principales infección, seroma, dehiscencia de la herida, hematoma y necrosis cutánea. Sin embargo, la mayoría de los estudios han tenido períodos de seguimiento cortos y, por tanto, la incidencia de complicaciones tardías requiere más investigación. En nuestro estudio, encontramos que la incidencia global de la radiotoxicidad tardía entre los pacientes tratados con RIO fue baja y que no hubo ningún paciente con radiotoxicidad de alto grado. Solo un paciente (1,3%) tuvo más de dos complicaciones concurrentes. Las complicaciones más frecuentes fueron edema de mama (18,2%) y seroma (15,6%). Estas complicaciones fueron asintomáticas y la mayoría tuvieron una regresión espontánea.

En el estudio del Mi (152), un total de 77 pacientes, tras un seguimiento medio de 40 meses, describe 2 recidivas y 2 muertes. No hubo pacientes con toxicidad cardíaca o radiotoxicidad cutánea o pulmonar de grado 2 o superior. Las principales complicaciones fueron edema de mama (18,2%), seroma (15,6%), hiperpigmentación (9,1%), induración (7,8%), dolor (5,2%), depresión cutánea (2,6%), tos seca leve (2,6%), cicatriz de las heridas (1,3%) e infección de la herida (1,3%). Setenta y tres pacientes (95,9%) participaron en la evaluación del resultado estético siendo excelente o bueno.

En el estudio de Rana (153), 127 pacientes se sometieron a RIO, tras un seguimiento medio de 49,6 meses, 12 pacientes (9,4%) se sometieron a radioterapia externa después de RIO y se 5 pacientes (4%) presentaron recaída local. Se observaron toxicidades cutáneas aguda y crónica de grado 3 en el 3,1% y el 4,7% de los pacientes, respectivamente.

Otra modalidad de RIO con rayos X de baja energía es la que se realiza con el sistema Xoft-Axxent®. En una serie de 101 pacientes tratadas con este sistema con una mediana de seguimiento de 3,8 años, se demuestra que es una opción bien tolerada por las mujeres. Las tasas de formación de seromas son similares a las tasas informadas en otros estudios (154).

Según nuestro estudio el beneficio más importante de RIO para 31 mujeres con cáncer de mama es que le permite completar el tratamiento local en el momento de su operación, con baja toxicidad (solo 9,6% paciente tuvieron fibrosis grado 1, ninguna paciente tuvo fibrosis grado 2), buena estética (96,8%), menos costo de tiempo y mejor calidad de la vida reportada por las pacientes. En definitiva, creemos que estos datos deberían permitir a los pacientes y sus clínicos para tomar una decisión más informada sobre individualización de su tratamiento.

| Estudio | Año | Fecha Inclusión | N | Equipamiento RIO | Energía RIO | Seguimiento (meses) | Resultado | Bibliografía |
|---------|------|-----------------|------|------------------|-------------|---------------------|--|--------------|
| Vaidya | 2014 | 2004-2010 | 3451 | Intrabeam® | 50 kv-X ray | 60 | 1) TARGIT frente a RTE: SP:96,1% VS 94,7%; RL:3,0% VS 1,3%; 2) Tasa de muertes por cáncer de mama: 1,4% vs.3,5%; 3) Tasa de mortalidad global: 3,9% VS 5,3%; 4) Toxicidad crónica de grado 3 o 4:0,2% VS 0,8% | 145 |
| Vaidya | 2020 | 2000-2012 | 2298 | Intrabeam® | 50 kv-X ray | 103 | RL:95%: 0,91 a 1,41; p = 0,28), supervivencia sin mastectomía (0,96; 0,78 a 1,19; p = 0,74), supervivencia global (0,82; 0,63 a 1,05; p = 0,13) y mortalidad por cáncer de mama (1,12; 0,78 a 1,60; p = 0,54). La mortalidad por otras causas fue significativamente menor (0,59, 0,40 a 0,86, P = 0,005). | 85 |
| Valente | 2016 | 2007-2013 | 822 | Intrabeam® | 50 kv-X ray | 23 | La recidiva en la mama fue del 2,3%. | 146 |
| Zur | 2016 | 2006-2013 | 395 | Intrabeam® | 50 kv-X ray | 12 | En 108 (27,3%) de los pacientes tuvieron complicación. Se encontraron complicaciones de grado III o IV en el 5% de los pacientes. Se diagnosticaron infecciones en 43 (10,8%) pacientes, seroma en 40 (10,1%), dehiscencia de la herida en 32 (8,1%) y sangrado y hematomas en 11 (2,8%). | 154 |
| Corica | 2017 | 2000-2012 | 3451 | Intrabeam® | 50 kv-X ray | 60 | En el 5º año, la estética excelente-buena (EB) de RIO y RTE, como 90% vs 68,4% (p = 0,042). entre los cuatros sistemas de clasificación, la puntuación Kappa más alta acuerdo entre las puntuaciones de la enfermera y el médico en el primer año con Kappa = 0,46 (p <0,001), IC del 95% (0,24, 0,68). | 151 |
| Rana | 2019 | 2009-2016 | 127 | Intrabeam® | 50 kv-X ray | 50 | IBTR:3,4% RL:5% (5 años) TA:3,1% TT: 4,7% | 156 |

Tabla 12. Resumen de los estudios de RIO

| Estudio | Año | Fecha Inclusión | N | Equipamiento RIO | Energía RIO | Seguimiento (meses) | Resultado | Bibliografía |
|-----------|--------------|-----------------|------|------------------|----------------------|---------------------|--|--------------|
| Mi | 2019 | 2014-2017 | 77 | Intrabeam® | 50 kv-X ray | 40 | No metástasis, RL:3%, no tiene toxicidad crónica G _{≥2} . 95,9% con estética buena y excelente | 155 |
| Facer | 2020 | 2011-2018 | 100 | Xoft Axxent® | 50 kv-X ray | 46 | Recaída local: 2(2%). Seroma:15%. | 157 |
| Sedlmayer | 2007 | 1998-2005 | 1131 | Mobetron® | 4-15 Mev Electron | 52 | Recaída local: 5 (0,4%), metástasis: 61(5,4%), 58 pacientes fallecieron, 25 de ellas por cáncer de mama y 6 por un tumor secundario. Las tasas de supervivencia libre de enfermedad a los 7 años es 88%, la supervivencia específica de la enfermedad y las tasas de supervivencia global al 95,2% y al 90,9% | 153 |
| Veronesi | 2010 2013 | 2000-2007 | 1305 | Mobetron® | 3-10 Mev Electron | 69 | RIO vs RTE: RL: 4,4% frente a 0,4% la Supervivencia global:96,8% frente a 96,9% Menos efectos secundarios en la piel (p=0.0002). | 133 134 |
| Sawaki | 2012 2019 | 2010-2015 | 129 | Mobetron® | 6-12 Mev Electron | 59,5 | LR fue del 3,1% (intervalo de confianza del 95%: 0,9-7,8). Las toxicidades incluyeron fibrosis en tejido conectivo profundo: grado 1, 78,1%; infección de la herida: grado 3, 1,6% y grado 2, 1,6%; y necrosis de tejidos blandos: grado 3, 0,8% y grado 2, 0,8%. La recurrencia en la mama ocurrió en cuatro casos; | 137 138 |
| Lemanski | 2020 | 2010-2014 | 193 | Mobetron® | 6-9 Mev Electron | 53,4 | RL:2,5% Estética bueno:97,3% | 139 |

Tabla 12. Resumen de los estudios de RIO (continuación)

Hay poca investigación sobre los resultados informados por los pacientes en el contexto de la RIO. Las pacientes en tratadas con Intrabeam tendían a autoinformar mejores resultados para la calidad de vida relacionada con la mama (CRM), y experimentaron menos síntomas. El estudio de Welzel (155) demuestra que las pacientes que recibieron RIO informaron de menor dolor general (21,3 puntos), síntomas de mama (7,0 puntos) y del brazo (15,1 puntos) y un mejor funcionamiento del rol (78,7 puntos) que los pacientes que recibieron RTE (40,9; 19,0; 32,8; y 60,5 puntos, respectivamente), siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,01$). El análisis de Corica (156) explica que la calidad de vida global mostró puntuaciones significativamente mejores para los pacientes RIO (79,5) que para las que recibieron irradiación externa (70,3), $p=0,007$.

En el estudio de Caldana (157), diseñado para evaluar si la irradiación intraoperatoria implica un resultado estético diferente y sobre todo si repercute en la calidad de vida, las puntuaciones menores del cuestionario fueron "satisfacción con la información de RIO" y "satisfacción con las mamas" (puntuación media 59, IQR 55-73 y 51-69,5). El peso de la pieza quirúrgica y la invasión vascular fueron factores de riesgo para una menor "satisfacción con los senos" en el análisis. Hubo una correlación moderada-fuerte entre "satisfacción con las mamas" y "bienestar psicosocial" y "bienestar sexual". En nuestra serie, los pacientes del grupo RIO exclusiva tienen en general puntuaciones mayores en las pruebas de calidad de vida y satisfacción, recuperan antes su bienestar psicosocial y tienen una menor percepción de los efectos adversos de la radioterapia. Sin embargo, muestran peores puntuaciones en la escala de bienestar físico, lo que

podría explicarse en parte por la edad algo mayor de las pacientes seleccionadas para IPA. En cuanto a la comodidad del paciente, la RIO prolonga el procedimiento quirúrgico, pero reemplaza, la radioterapia postoperatoria.

Según los resultados del ensayo ELIOT y TARGIT-A, la RIO se considera una alternativa viable a la irradiación global de la mama para pacientes con cáncer de mama de bajo riesgo (158,159). Por último, en términos de comodidad para el paciente, la RIO prolonga el procedimiento quirúrgico solo en un pequeño grado, mientras que acorta drásticamente, o en casos seleccionados tal vez incluso reemplaza, la radioterapia postoperatoria (160).

7. Conclusiones

1. No existen diferencias significativas en la tasa de recurrencia local, recaída por enfermedad a distancia y la supervivencia global entre la irradiación parcial acelerada con radioterapia externa y la irradiación completa de la mama, tras un seguimiento a largo plazo de 10 años.
2. La irradiación parcial acelerada realizada con radioterapia externa es una alternativa aceptable a la irradiación completa de la mama en pacientes seleccionadas, obteniendo un resultado estético bueno con una toxicidad aceptable.
3. La irradiación intraoperatoria con fotones de baja energía tiene una baja toxicidad aguda, obtiene una buena estética y buena calidad de vida para las pacientes.
4. La irradiación intraoperatoria con fotones de baja energía es una buena alternativa como técnica de irradiación parcial acelerada.

8. Líneas de futuro

Los avances tecnológicos están permitiendo aumentar la desescalada y la individualización de los tratamientos con el consiguiente aumento de la calidad de vida de las pacientes. La irradiación parcial de mama es un ejemplo de esta línea de actuación, las mejoras en la tecnología permiten poder irradiar con mucha seguridad un volumen parcial de la mama con unos resultados excelentes. En los próximos años, se establecerá con mayor precisión que pacientes son las mejores candidatas y probablemente irán aumentando, con la mayor utilización de los perfiles moleculares y la información de las nuevas plataformas genéticas. Por tanto, siguiendo esta línea será importante conocer cuál es el mejor perfil génico para hacer una irradiación parcial de mama.

Las tecnologías para realizar la irradiación parcial son la braquiterapia, la radioterapia externa y la radioterapia intraoperatoria, todas ellas consiguen resultados excelentes de supervivencia, control local y de estética. En el futuro serán necesarios estudios para conocer la preferencia de las pacientes y ahí la irradiación intraoperatoria será una muy buena opción ya que ofrece la posibilidad de retorno a la vida normal en un tiempo inferior con el consecuente aumento de calidad de vida.

También son necesarios estudios para conocer exactamente el papel de la irradiación intraoperatoria como sobreimpresión anticipada, especialmente en aquellas pacientes en las que existe dificultad en la delimitación del volumen de la sobreimpresión como son las que se tratan con cirugía oncoplástica. En estas pacientes también está por demostrar cómo se puede conjugar la irradiación intraoperatoria con los esquemas ultrahipofraccionados, de administración de toda la dosis en cinco fracciones en una semana. Para ello es necesario una estricta evaluación de la de la toxicidad, la calidad

de vida y los resultados percibidos por las pacientes mediante los instrumentos adecuados de evaluación para demostrarlo a largo plazo.

Finalmente quedan los estudios translacionales de ver el papel que tienen las dosis altas, como en la irradiación intraoperatoria, en toda la cascada inflamatoria que ocurre después de la intervención y poder averiguar el correspondiente beneficio de irradiar inmediatamente después de la cirugía.

9. Referencias bibliográficas

1. Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW, editors (2020). World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <http://publications.iarc.fr/586>.
2. Miller BA, Feuer EJ, Hankey BF. Recent incidence trends for breast cancer in women and the relevance of early detection:an update. *CA Cancer J Clin.* 1993; 43:27-41.
3. Pollán M, Michelena MJ, Ardanaz E, Izquierdo A, Sánchez-Pérez MJ, Torrella A. Breast cancer incidence in Spain before, during and after the implementation of screening programmes. *Ann Oncol.* 2010; 21:97-102.
4. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer Base No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. (Consultado el 4/1/2017.) Disponible en: <https://publications.iarc.fr/Databases/Iarc-Cancerbases/GLOBOCAN-2012-Estimated-Cancer-Incidence-Mortality-And-Prevalence-Worldwide-In-2012-V1.0-2012>
5. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016; 66:271---89.
6. Cancer today. <https://gco.iarc.fr/today/home>. Accessed 15 Apr 2019.
7. Bonilla, J A Merino, M Torres Tabanera, y L H Ros Mendoza. En España, donde los tumores son la segunda causa de muerte tras las enfermedades del sistema circulatorio, es la primera causa de mortalidad por cáncer en la mujer y la tercera en general, por detrás del carcinoma de pulmón y el cáncer colorrectal. El cáncer de mama en el siglo xxi: de la detección precoz a los nuevos tratamientos. *Radiología* 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rx.2017.06.003>.

8. Puig-Vives M, Sánchez MJ, Sánchez-Cantalejo, et al. Distribution and prognosis of molecular breast cancer subtypes defined by immunohistochemical biomarkers in a Spanish population-based study. *Gynecol Oncol* 2013; 130:609-14.
9. Guía GEICAM de práctica clínica. Para el diagnóstico y tratamiento del Cáncer de Mama Metastásico. 2015.
10. Pollán M, Pastor-Barriuso R, Ardanaz E, et al. Recent changes in breast cancer incidence in Spain, 1980-2004. *J Natl Cancer Inst.* 2009 Nov 18;101(22):1584-91.
11. Pollán M, Michelena MJ, Ardanaz E, et al. Breast cancer incidence in Spain before, during and after the implementation of screening programs. *Annals of Oncology* 21 (Supplement 3): iii97–iii102, 2010.
12. Martín M. Breast cancer in Spain. *Clin Translat Oncol* 2006; 8(7):461-462.
13. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, y cols. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *New Eng J Med* 2002; 16:1233-41.
14. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Marco G, y cols. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *New Eng J Med* 2002; 16:1227-1232.
15. Almahariq MF, Quinn TJ, Siddiqui Z, et al. Breast conservative therapy is associated with improved overall survival compared to mastectomy in early-stage, lymph node-negative breast cancer. *Radiother Oncol* 2020, 142: 186-194. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.09.018>.
16. Ascunce N. La importancia del diagnóstico precoz como forma de control del cáncer

de mama. Rev Senología Patol Mam 2006; 19(2):56-61.

17. Pass H, Vicini FA, Kestin LL, et al. Changes in management techniques and patterns of disease recurrence over time in patients with breast carcinoma treated with breast-conserving therapy at a single institution. Cancer 2004; 101(4):713-720.

18. Algara M, Salinas J . La radioterapia en el cáncer de mama. Tratamiento estándar y controversias. en: Algara M, Salinas J. Controversias en la radioterapia por cáncer de mama. FEOR. Edita GlaxoSmithKline 2010. Madrid. pp.9-15.

19. Mock U, Mayer R, Potter R, et al. The med AUSTRON/OGRO patterns of care study on radiotherapy indications in Austria. Radiother Oncol 2004; 73 (Suppl 2): S29-34.

20. Martín M, Llombart-Cussac A, Lluch A, et al. Estudio epidemiológico del grupo GEICAM sobre el cáncer de mama en España (1990-1993): proyecto “El Álamo”. Med Clin 2004; 122(1):12-17.

21. Martin M, Mahillo E, Llombart-Cussac A, et al. The “Alamo” project (1990-1997): two consecutive hospital-based studies of breast cancer outcomes in Spain. Clin Transl Oncol 2006; 8(7):508-518.

22. Foroudi F, Tyldesley S, Walker H, et al. An evidence-based estimate of appropriate radiotherapy utilization rate for breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 53(5):1240-1253.

23. Algara M, Sanz X, Foro P, et al. Use of radiation treatment units in breast cancer. Changes in last 15 years. Clin Transl Oncol 2008; 10:47-51.

24. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. New Engl J Med. 1995 Nov 30;333(22):1444-55.

25. Morris AD, Morris RD, Wilson JF, White J, Steinberg S, Okunieff P, et al. Breast-

conserving therapy vs mastectomy in early-stage breast cancer: a meta-analysis of 10-year survival. *Cancer J Sci Am*. 1997 Jan-Feb;3(1):6-12.

26. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 2000 May 20;355(9217):1757-70.

27. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, 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 randomised trials. *Lancet*. 2011, Nov12;378(9804):1707-16.

28. 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 and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005 Dec 17;366(9503):2087-106.

29. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W, Barillot I, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *New Engl J Med*. 2001 Nov 8;345(19):1378-87.

30. Algara M, Sanz X, Foro P, y cols. Risk factors of local relapse in breast cancer: the importance of age. *Clin Transl Oncol* 2007; 9:110-116.

31. Moreno F, Guedea F, Lopez Y, et al. External beam irradiation plus 192-Ir implant after breast-preserving surgery in women with early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48(3): 757-765

32. Algara M, Valls A, Foro P, y cols. Control local y resultado estético en el tratamiento conservador del cáncer de mama. Análisis de 397 casos consecutivos. *Rev Clin Esp* 1999; 199(1): 18-24.

33. Foro P. Estudio aleatorizado de dos pautas de radioterapia paliativa: 30 Gy en 10

fracciones frente a 8 Gy en una fracción. Tesis Doctoral. Universidad Autónoma de Barcelona. 2005.

34. Rosestein BS, Lymberis SC, Formenti SC. Biologic comparison of partial breast irradiation protocols. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60(5): 1393-1404.

35. Yarnold J, Ashton A, Bliss J, et al. Fractionation sensitivity and dose response of late adverse effects in the breast after radiotherapy for early breast cancer: long-term results of a randomized trial. *Radiother Oncol* 2005; 75:9-17.

36. Pérez-Romasanta JL, Calvo Manuel FL, et al. Guía terapéutica de soporte en oncología radioterápica. Grupo de Investigación en Oncología Radioterápica, 1ª ed; Masson; 2004, Barcelona.

37. Giordano SH, Kuo YF, Freeman JL, et al. Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 16;97 (6): 419-424.

38. Mc Question M. Evidence-Based Skin Care Management in radiation Therapy. *Seminars in Oncology Nursing* 2006; Vol 22, No 3: 163–173.

39. Kirova YM, Fromantin I, de Rycke Y, et al. Can we decrease the skin reaction in breast cancer patients using hyaluronic acid during radiation therapy? Results of a phase III randomized trial. *Radiother Oncol* 2011;100(2):205-9.

40. Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP) of the National Cancer Institute (NCI). Common Terminology Criteria for Adverse Effects (CTCAE): version 4.0 US Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Cancer Intitute, Bethesda, Maryland; 2009. V4.02.

41. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31:1341-46.

42. Neben W, Atherton P, Schwartz DJ, et al. Comparison of provider-assessed and

patient-reported outcome measures of acute skin toxicity during a phase III trial of mometasone cream versus placebo during breast radiotherapy: the North Central Cancer Treatment Group (N06C4) *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81(2): 397-402.

43 .Yoshida EJ, Chen H, Torres M, et al. Reliability of quantitative ultrasonic assessment of normal-tissue toxicity in breast cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(2):724-731.

44 .Garnier M, Champeaux E, Laurent E, et al. High-frequency ultrasound quantification of acute radiation dermatitis: pilot study of patients undergoing radiotherapy for breast cancer. *Ski Res Technol*. 2017;23(4):602-606.

45 .Landoni V, Giordano C, Marsella A, et al. Evidence from a breast cancer hypofractionated schedule: Late skin toxicity assessed by ultrasound. *J Exp Clin Cancer Res*. 2013;32(1):1-8.

46. Schmeel LC, Koch D, Schmeel FC, et al. Acute radiation-induced skin toxicity in hypofractionated vs. conventional whole-breast irradiation: An objective, randomized multicenter assessment using spectrophotometry. *Radiother Oncol*. 2020; 146:172-179.

47. Yamazaki H, Takenaka T, Aibe N, et al. Comparison of radiation dermatitis between hypofractionated and conventionally fractionated postoperative radiotherapy: objective, longitudinal assessment of skin color. *Sci Rep*. 2018;8(1):2-7.

48. Huang CJ, Hou ME, Luo KH, et al. RTOG, CTCAE and WHO criteria for acute radiation dermatitis correlate with cutaneous blood flow measurements. *Breast* 2015;

24(3):230-6.

49. Yoshida K, Yamazaki H Takenaya T, et al. Objective assessment of dermatitis following post-operative radiotherapy in patients with breast cancer treated with Breast-conserving treatment. *Strahl Onkol* 2010; 11:621-629.

50. Yamazaki H, Yoshida K, Kobayashi K, et al. Assessment of radiation dermatitis using objective analysis for patients with breast cancer treated with breast-conserving therapy: influence of body weight. *Jpn J Radiol* 2012;30: 486.

51. Fehlaue F, Tribius S, Höller U, et al. Long term radiation sequelae after breast-conserving therapy in women with early-stage breast cancer: an observational study using the LENT_SOMA scoring system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55(3): 651-658.

52. De Santis MC, Bonfantini F, Di Salvo F, et al. Factors influencing acute and late toxicity in the era of adjuvant hypofractionated breast radiotherapy. *The breast* 2016; 29:90-95.

53. Mukesh M, Harris E, Jena R, et al. Relationship between irradiated breast volume and late normal tissue complications: A systematic review. *Radiother Oncol* 2012; 104:1-10.

54. Hoeller U, Tribius S, Khlmei A. Increasing the rate of late toxicity by changing the score? A comparison of RTOG/EORTC and LENT/SOMA scores. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 55(4):1013-1018.

55. Wong S, Kaur A, Back M, et al., An ultrasonographic evaluation of skin thickness in breast cancer patients after postmastectomy radiation therapy. *Radiation Oncology* 2011; 6:9.

56. Huang YP, Zheng YP, Leung SF, et al. Reliability of measurement of skin ultrasonic properties in vivo: a potential technique for assessing irradiated skin. *Skin Res Technol*.

2007 Feb; 13(1):55-61.

57. Chao K, Lymberis M, Racsa M. Objective evaluation of breast fibrosis in patients treated with accelerated partial breast irradiation (APBI) using the BTC-200 device. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72(1) S 189.

58. Fisher ER, Anderson S, Redmond C, et al. Ipsilateral breast tumor recurrence and survival following lumpectomy and irradiation: Pathological findings from NSABP Protocol B-06. *Semin Surg Oncol* 1992; 8:161-166.

59. Wazer D, Arthur DW, Vicini FA. Accelerated Partial Breast Irradiation. Techniques and Clinical Implementation. 2nd 2009. Springer-Verlag. Berlin.

60. Holland R, Veling SHJ, Mravunac M, et al. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas: implications for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer* 1985, 56: 979-90.

61. Faverly DR, Hendriks JH, Holland R. Breast carcinomas of limited extent: frequency, radiologic-pathologic characteristics, and surgical margin requirements. *Cancer* 91:647-659.

62. Vaidya JS, Vyas JJ, Chinoy RF, et al. Multicentricity of breast cancer: whole organ implications. *Br J Cancer* 1996; 74:820-824.

63. Recht A, Silver B, Schnitt S, Connolly J, Hellman S, Harris JR. Breast relapse following primary radiation therapy for early breast cancer. I. Classification, frequency and salvage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1985 Jul;11(7):1271-6.

64. Recht A, Silen W, Schnitt SJ, Connolly JL, Gelman RS, Rose MA, et al. Time-course of local recurrence following conservative surgery and radiotherapy for early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1988 Aug;15(2):255-61.

65. Correa C, Harris EE, Leonardi MC, Smith BD et al. Accelerated Partial Breast Irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO Evidence Based Consensus Statement, *Practical Radiation Oncology* (2017) 7, 73-79.
66. Guinot L, Arribas L, Guedea F, y cols. Irradiación parcial de la mama con braquiterapia: un nuevo enfoque terapéutico. *Rev Senología Patol Mam* 2006; 19(3):82-87.
67. Baglan KL, Sharpe MB, Jaffray DJ, et al. Accelerated partial breast irradiation using 3D conformal radiation therapy(3D-CRT). *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol.55, No.2, pp.302-311,2003.
68. Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomized controlled equivalence trial. *Lancet* 2013; 14:1269-1277.
69. Vaidya JS, Tobias JS, Bulsara M, et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGT-A trial): an international, prospective, randomized, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet* 2010, 376: 91-102
70. Vicini F. Whole-breast irradiation vs accelerated partial-breast irradiation for preventing ipsilateral breast tumor recurrence. <https://www.ascopost.com/News/59550>, accessed online october 22, 2019.
71. Olivotto IA, Whelan TJ, Parpia S, et al. Interim cosmetic and toxicity results from RAPID: a randomized trial of accelerated partial breast irradiation using three-dimensional conformal external beam radiation therapy. *J Clin Oncol* 2013; 31:4038-45.
72. Schafer R, Strnad V, Polgar C, Uter W, Hildebrandt G, Ott OJ, et al. Quality-of-

life results for accelerated partial breast irradiation with interstitial brachy-therapy versus whole-breast irradiation in early breast cancer after breast- conserving surgery (GEC-ESTRO): 5-year results of a randomized, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(6):834e44

73. Keisch M, Vicini F, Kuske RR, Hebert M, White J, Quiet C, et al. Initial clinical experience with the MammoSite® breast brachytherapy applicator in women with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* ,2003 Feb 1;55(2):289-293

74. BlueCross BlueShield A. Accelerated partial breast irradiation as sole radiotherapy after breast-conserving surgery for early stage breast cancer. *Technol Eval Cent Assess Program Exec Summ*. 2007 Aug;22(4):1-4.

75. Shah C, Badiyan S, Ben Wilkinson J, Vicini F, Beitsch P, Keisch M, et al. Treatment efficacy with accelerated partial breast irradiation (APBI): final analysis of the American Society of Breast Surgeons MammoSite® breast brachytherapy registry trial. *Annals of surgical oncology*. 2013 Oct;20(10):3279-85.

76. Vicini F, Beitsch P, Quiet C, Gittleman M, Zannis V, Fine R, et al. Five-year analysis of treatment efficacy and cosmesis by the American Society of Breast Surgeons MammoSite Breast Brachytherapy Registry Trial in patients treated with accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011 Mar 1;79(3):808-17.

77. Reitsamer R, Sdlmayer F, Kopp M, et al. Concepts and techniques of intraoperative radiotherapy for breast cancer. *Breast Cancer* 2008; 15: 40-46.

78. Intra M, Gatti G, Luini, et al. Surgical technique of intraoperative radiation therapy in conservative treatment of limited-stage breast cancer. *Arch Surg* 2002; 137(6): 737-40.

79. Veronesi U, Orecchia R, Luini A, et al. A preliminary report of intraoperative

radiotherapy (IORT) in limited-stage breast cancers that are conservatively treated.

Eur J Cancer 2001; 37: 2178-83.

80. Veronesi U, Gatti G, Luini A, et al. Intraoperative radiation therapy or breast cancer: technical notes. The breast J 2003; 9(2): 106-112.

81. 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, randomised, phase 3 equivalence trial. Lancet Oncol, 2021, 22(5):597-608.

82. Vaidya JS, Baum M, Tobias JS, et al. Targeted intra-operative radiotherapy (TARGIT): an innovative method of treatment for early breast cancer. Ann Oncol 2001; 12:1075-80.

83. Elliot RL, DeLand M, Head JF, et al. Accelerated partial breast irradiation: Initial experience with the IntraBeam® System. Surgical Oncology 2009; 20(2)73-79.

84. Corica T, Nowak AK, Saunders CM, et al. Cosmetic outcome as rated by patients, doctors, nurses and BCCT.core software assessed over 5 years in a subset of patients in the TARGIT-A Trial. Radiation Oncology 2018; 13:68-77.

85. Vaidya JS, Bulsara M, Baum M, Wenz F, Massarut S, Pigorsch S, 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 randomized clinical trial. the **bmj** | BMJ 2020;370:m2836.

86. Rodriguez N, Sanz X, Dengra J, Foro P, Membrive I, Reig A, et al. Five-year outcomes, cosmesis, and toxicity with 3-dimensional conformal external beam radiation therapy to deliver accelerated partial breast irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013;87(5):1051-7.

87. Herruzo I, Romero J, Palacios A, Mañas A, Samper P, Bayo E, SEOR XXI análisis

de la situación, necesidades y recursos de la oncología radioterápica, Editores Médicos, S A. EDIMSA, SERO, ISBN:9788477143444, Depósito legal: M291682010.

88. Jagsi R, Ben-David MA, Moran JM, Marsh RB, Griffith KA, Hayman JA, et al. Unacceptable cosmesis in a protocol investigating intensity-modulated radiotherapy with active breathing control for accelerated partial-breast irradiation. . *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010 Jan 1;76(1):71-78.

89. Mukesh M, Harris E, Jena R, Evans P, Coles C. Relationship between irradiated breast volume and late normal tissue complications: a systematic review. *Radiother Oncol*. 2012 ;104(1):1-10.

90. Moon SH, Shin KH, Kim TH, Yoon M, Park S, Lee DH, et al. Dosimetric comparison of four different external beam partial breast irradiation techniques: three-dimensional conformal radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy, helical tomotherapy, and proton beam therapy. *Radiother Oncol*, 2009 Jan;90(1):66-73.

91. Fisher B, Anderson S, Bryant J, 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; 347:1233-1241.

92. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347:1227-1232.

93. Cox JD, Stetz J, Pajak TF, et al. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31:1341-1346.

94. Harris Jr, Levene MB, Svensson G, Hellman S. Analysis of cosmetic results following primary radiation therapy for stages I and II carcinoma of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1979; 5(2): 257-61.

95. Pusic AL et al. Development of a new patient-reported outcome measure for breast surgery: the BREAST-Q. *Plast Reconstr Surg* 2009, 124(2):345–353
96. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 1998; 16: 139-144.
97. Polgár C, Fodor J, Major T, Sulyok Z, Kásler M. Breast-conserving therapy with partial or whole breast irradiation: Ten-year results of the Budapest randomized trial. *Radiother Oncol*. 2013;108(2):197–202.
98. Polgár, Csaba et al. Late side-effects and cosmetic results of accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: 5-year results. *Lancet Oncology* 2017, 18(2):259-268.
99. Beitsch PD, Vicini F, Keisch M et al. The American Society of Breast Surgery MammoSite Registry: Factors Associated with Optimal Long-term Cosmetic Results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011, 81(2 suppl.): S229
100. Patel RR, Christensen ME, Hodge CW, Adkison JB, Das RK. Clinical outcome analysis in "high-risk" versus "low-risk" patients eligible for national surgical adjuvant breast and bowel B-39/radiation therapy oncology group 0413 trial: five-year results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008 Mar 15;70(4):970-3.
101. Jeruss JS, Kuerer HM, Beitsch PD, Vicini FA, Keisch M. Update on DCIS outcomes from the American Society of Breast Surgeons accelerated partial breast irradiation registry trial. *Annals of surgical oncology*. 2011 Jan;18(1):65-71.
102. Benitez PR, Keisch ME, Vicini F, Stolier A, Scroggins T, Walker A, et al. Five-year results: the initial clinical trial of MammoSite® balloon brachytherapy for partial breast irradiation in early-stage breast cancer. *Am J Surg*. 2007 Oct;194(4):456-62.

103. Niehoff P, Polgar C, Ostertag H, Major T, Sulyok Z, Kimmig B, et al. Clinical experience with the MammoSite radiation therapy system for brachytherapy of breast cancer: results from an international phase II trial. *Radiother Oncol*, 2006 Jun;79(3):316-20.
104. Chen S, Dickler A, Kirk M, Shah A, Jokich P, Solmos G, et al. Patterns of failure after MammoSite brachytherapy partial breast irradiation: a detailed analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Sep 1;69(1):25-31.
105. Khan AJ, Arthur D, Vicini F, Beitsch P, Kuerer H, Goyal S, et al. Six-year analysis of treatment-related toxicities in patients treated with accelerated partial breast irradiation on the American Society of Breast Surgeons MammoSite Breast Brachytherapy registry trial. *Annals of surgical oncology*. 2012 May;19(5):1477-83.
106. Belkacemi Y, Chauvet MP, Giard S, Villette S, Lacornerie T, Bonodeau F, et al. Partial breast irradiation as sole therapy for low risk breast carcinoma: early toxicity, cosmesis and quality of life results of a MammoSite brachytherapy phase II study. *Radiother Oncol*, 2009 Jan;90(1):23-9.
107. Vicini FA, Cecchini RS, White Jr, et al. Long-term primary results of accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer: a randomized, phase 3, equivalence trial. *Lancet* 2019; 394 (10215): 2155-2164.
108. Ribeiro GG, Magee B, Swindell R, Harris M, Banerjee SS. The Christie Hospital breast conservation trial: an update at 8 years from inception. *Clinical oncology*. 1993;5(5):278-83.
109. Hepel JT, Tokita M, MacAusland SG, et al. Toxicity of three-dimensional conformal radiotherapy for accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75:1290-1296.
110. Vicini F, Winter K, Straube W, et al. A phase I/II trial to evaluate three-dimensional

conformal radiation therapy confined to the region of the lumpectomy cavity for stage I/II breast carcinoma: initial report of feasibility and reproducibility of Radiation Therapy Group (RTOG) study 0319. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 1531-1537.

111 . Stecklein, Shane R et al. Prospective Comparison of Toxicity and Cosmetic Outcome After Accelerated Partial Breast Irradiation With Conformal External Beam Radiotherapy or Single-Entry Multilumen Intracavitary Brachytherapy. *Practical Radiation Oncology*, 2019, 9(1): e4-13. <https://doi.org/10.1016/j.prro.2018.08.003>.

112. Whelan TJ, Julian JA, Berrang TS et al. External beam accelerated partial breast irradiation versus whole breast irradiation after breast conserving surgery in women with ductal carcinoma in situ and node-negative breast cancer (RAPID): a randomised controlled trial. *Lancet* 2019; 394 (10215): 2165-2172.

113 . Clark RM, Whelan T, Levine M, et al. Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1659–64.

114. Correa C, Harris EE, Leonardi MC, et al. Accelerated partial breast irradiation: executive summary of the update of an ASTRO evidence-based consensus statement. *Pract Radiat Oncol* 2017;7: 73–79.

115. Vicini FA, Chen P, Wallace M, Mitchell C, Hasan Y, Grills I, et al. Interim cosmetic results and toxicity using 3D conformal external beam radiotherapy to deliver accelerated partial breast irradiation in patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007 Nov 15;69(4):1124-30.

116. Chen PY1, Wallace M, Mitchell C, Grills I, Kestin L, Fowler A, Martinez A, Vicini F. Four-year efficacy, cosmesis, and toxicity using three-dimensional conformal

external beam radiation therapy to deliver accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Mar 15;76(4):991-7.

117. Braunstein, Lior Z et al. Daily Fractionation of External Beam Accelerated Partial Breast Irradiation to 40 Gy Is Well Tolerated and Locally Effective. *Radiation Oncology Biology*, 2019, (201): 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.02.050>.

118. Vicini F, Winter K, Wong J, Pass H, Rabinovitch R, Chafe S, et al. Initial efficacy results of RTOG 0319: three-dimensional conformal radiation therapy (3D-CRT) confined to the region of the lumpectomy cavity for stage I/ II breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010 Jul 15;77(4):1120-7.

119. Horst KC, Fasola C, Ikeda D, Daniel B, Ognibene G, Goffinet DR, et al. Five-year results of a prospective clinical trial investigating accelerated partial breast irradiation using 3D conformal radiotherapy after lumpectomy for early stage breast cancer. *Breast*. 2016 Aug;28: 178-83.

120. Taghian AG, Kozak KR, Doppke KP, Katz A, Smith BL, Gadd M, et al. Initial dosimetric experience using simple three-dimensional conformal external-beam accelerated partial-breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006 Mar 15;64(4):1092-9.

121. Recht A, Ancukiewicz M, Alm El-Din MA, Lu XQ, Martin C, Berman SM, et al. Lung dose-volume parameters and the risk of pneumonitis for patients treated with accelerated partial-breast irradiation using three-dimensional conformal radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 20;27(24):3887-93.

122 . Liu G, Dong Z, Huang B, Liu Y, Tang Y, Li Q, Zhu Y. Efficacy and safety of accelerated partial breast irradiation: a meta-analysis of published randomized studies. *Oncotarget*. 2017 Jul 13;8(35):59581-59591. doi: 10.18632/oncotarget.19225.

123. X Li, J Sanz, P Foro et al. Long-term results of a randomized partial irradiation trial compared to whole breast irradiation in the early stage and low-risk breast cancer patients after conservative surgery, *Clin Transl Oncol*, 2021, 23, 2127–2132. <https://doi.org/10.1007/s12094-021-02618-5>
- 124 . Shah C, Wilkinson B, Lanni T, et al. Five-year outcomes and toxicities using 3-dimensional conformal external beam radiation therapy to deliver accelerated partial breast irradiation. *Clin Breast Cancer* 2013; 13:206-211.
125. Lewin AA, Derhagopian R, Saigal K, Panoff JE, Abitbol A, Wiczorek DJ, et al. Accelerated partial breast irradiation is safe and effective using intensity-modulated radiation therapy in selected early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012 Apr 1;82(5):2104-10.
126. Cox BW, Horst KC, Thornton S, Dirbas FM. Impact of increasing margin around the lumpectomy cavity to define the planning target volume for 3D conformal external beam accelerated partial breast irradiation. *Med Dosim*. 2007 Winter;32(4):254-62.
127. Livi L, Buonamici FB, Simontacchi G, Scotti V, Fambrini M, Compagnucci A, et al. Accelerated partial breast irradiation with IMRT: new technical approach and interim analysis of acute toxicity in a phase III randomized clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Jun 1;77(2):509-515.
- 128 . Livi L, Meattini I, Marrazzo L, Simontacchi G, Pallotta S, et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy versus whole breast irradiation:5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial, *European Journal of Cancer*, 2015,51,451-463.
129. Leonard C, Carter D, Kercher J, Howell K, Henkenberns P, Tallhamer M, et al. Prospective trial of accelerated partial breast intensity-modulated radiotherapy. *Int J*

Radiat Oncol Biol Phys. 2007 Apr 1;67(5):1291-8.

130 . Obayomi-Davies, Olusola et al. Stereotactic accelerated partial breast irradiation for early-stage breast cancer: Rationale, feasibility, and early experience using the cyberknife radiosurgery delivery platform. *Frontiers in Oncology* 2016: 1-6.

131 . Galland-Girodet, Sigolène et al. Long-term cosmetic outcomes and toxicities of proton beam therapy compared with photon-based 3-dimensional conformal accelerated partial-breast irradiation: A phase 1 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014,90(3): 493-500.

132 . Ovalle, Valentina et al. Proton partial breast irradiation: Detailed description of acute clinico-radiologic effects. *Cancers* 2018,10(4): 1-10.

133 . Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, Viale G, Rotmensz N, Sangalli C. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet* 2013, 14(13):1269-1277.

134. Veronesi U, Orecchia R, Luini A, et al. Intraoperative radiotherapy during breast conserving surgery: a study on 1,822 cases treated with electrons. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 124(1): 141-51.

135. 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):3787–92.

136 . Jacobs D. H.M. et al. Health-related quality of life of breast cancer patients after accelerated partial breast irradiation using intraoperative or external beam radiotherapy technique. *Breast* 2019,4(6): 32-39.

137. Sawaki M, Sato S, Noda S, Idota A, Uchida H, Tsunoda N, Kikumori T, Aoyama Y, Ishihara S, Itoh Y and Imai T. Phase I/II study of intraoperative radiotherapy for early

breast cancer in Japan. *Breast Cancer* 2012; 19: 353-359.

138. Sawaki M, Miyamoto T, Fujisawa T, Itoh Y, Ebara T, Tachibana H, Kodaira T, Kikumori T, Yanagita Y and Iwata H. Multicenter phase II study of intraoperative radiotherapy of early breast cancer: ipsilateral tumor recurrence. *Ann Surg Oncol* 2019; 26: 2428-2434.

139. Lemanski C, Bourgier C, Draghici R, Thezenas S, Morel A, Rouanet P, et al. Intraoperative partial irradiation for highly selected patients with breast cancer: Results of the INTRAOBS prospective study. *Cancer Radiother.* 2020;24(2):114–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2020.01.007>

140. Bravata V, Minafra L, Russo G, Forte GI, Cammarata FP, Ripamonti M, Casarino C, Augello G, Costantini F, Barbieri G, Messa C and Gilardi MC. High-dose ionizing radiation regulates gene expression changes in the MCF7 breast cancer cell line. *Anticancer Res* 2015; 35: 2577-2591

141. Subik K, Lee JF, Baxter L, Strzepek T, Costello D, Crowley P, Xing L, Hung MC, Bonfiglio T, Hicks DG and Tang P. The expression patterns of ER, PR, HER2, CK5/6, EGFR, Ki-67 and AR by immunohistochemical analysis in breast cancer cell lines. *Breast Cancer (Auckl)* 2010; 4: 35-41

142. Belletti B, Vaidya JS, D'Andrea S, Entschladen F, Roncadin M, Lovat F, Berton S, Perin T, Candiani E, Reccanello S, Veronesi A, Canzonieri V, Trovo MG, Zaenker KS, Colombatti A, Baldassarre G and Massarut S. Targeted intraoperative radiotherapy impairs the stimulation of breast cancer cell proliferation and invasion caused by surgical wounding. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 1325-1332.

143. Segatto I, Berton S, Sonogo M, Massarut S, Perin T, Piccoli E, Colombatti A, Vecchione A, Baldassarre G and Belletti B. Surgery-induced wound response promotes stem-like and tumor-initiating features of breast cancer cells, via STAT3 signaling.

Oncotarget 2014; 5: 6267-6279.

144. Kulcenty K, Piotrowski I, Zaleska K, Wichtowski M, Wróblewska J, Murawa D and Suchorska WM. Wound fluids collected postoperatively from patients with breast cancer induce epithelial to mesenchymal transition but intraoperative radiotherapy impairs this effect by activating the radiation-induced bystander effect. *Sci Rep* 2019; 9: 7891.

145 . Vaidya JS, 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 randomised trial. *Lancet* 2014,383(9917):603–613.

146. Valente SA, Tendulkar RD, Cherian S et al. TARGIT-R (Retrospective): North American experience with intraoperative radiation using low-kilovoltage X-rays for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 2809-2815.

147. Abo-Madyan Y, Welzel G, Sperk E, et al. Single-center long-term results from the randomized phase-3 TARGIT-A trial comparing intraoperative and whole-breast radiation therapy for early breast cancer. *Strahlenther Onkol* 2019 Jul;195(7):640-647.

148. Keshtgar MR, Williams N, Corica T, Saunders C, Joseph D. Significantly better cosmetic outcome after intraoperative radiotherapy compared with external beam radiotherapy for early breast cancer: objective assessment of patients from a randomized controlled trial. *Ann Surg Oncol* 2011; S171.

149. Welzel G, Boch A, Sperk E, et al. Radiation-related quality of life parameters after targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy in patients with breast cancer: results from the randomized phase III trial TARGIT-A. *Radiat Oncol* 2013; 8: 9.

150. Sperk E, Welzel G, Keller A, et al. Late radiation toxicity after intraoperative radiotherapy (IORT) for breast cancer: results from the randomized phase III trial TARGIT A. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 135: 253–60.
151. Zur M, Shai A, Levirov M, et al. Short-term complications of intra-operative radiotherapy for early breast cancer. *J Surg Oncol* 2016; 113:370–3.
152. Mi Y, Lv P, Wang F, Li L, Zhu M, Cao Q, et al. Efficacy, late complications, and cosmetic outcomes of targeted intraoperative radiotherapy in breast-conserving surgery for early-stage breast cancer: a single-centre study in China. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 2019, 1–7.
153. Rana S, Naik A, Pillai S, Vetto J, Pommier R, Kubicky CD. Outcomes of intraoperative radiotherapy for early-stage breast cancer: Experience from a multidisciplinary breast oncology program. *Am J Surg* 2019;. Available from:<https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2019.06.014>
154. Facer BD, Brett C, Morales-paliza M, Grau A, Sweeting R, Meszoely I, et al. A single-institution study of intraoperative radiation therapy (IORT) using electronic brachytherapy. 2020; *Radiation Oncology*, 9:59-65.
155. Welzel G, Boch A, Sperk E, et al. Radiation-related quality of life parameters after targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy in patients with breast cancer: results from the randomized phase III trial TARGIT-A. *Radiat Oncol* 2013; 8: 9.
156. Corica T, Nowak A, Saunders C et al. Cosmesis and breast-related quality of life outcomes following intra-operative radiotherapy for early breast cancer: a sub-study of the TARGIT-A trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016, 96(1): 55-64.

157. Caldana M, Lombardi D, Urbani S et al. Quality of Life Assessment After Conserving Breast Surgery and Intraoperative Radiotherapy (IORT) in Breast Cancer Patients Using the BREAST-Q Questionnaire, Arch Breast Cancer 2020; Vol.7, No.4: 183-188.
158. Correa C, Harris EE, Leonardi MC et al. Accelerated partial breast irradiation: executive summary for the update of an-ASTRO evidence-based consensus statement. Pract Radiat Oncol,2017, 7(2):73–79
159. 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):987–013
160. Sedlmayer F, Reitsamer R, Wenz F, Sperk E, Fussl C, Kaiser J, et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) as boost in breast cancer. Radiat Oncol. 2017;1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13014-016-0749-9>

10. Anexos

10.1 Primer artículo

X Li, J Sanz, P Foro et al. Long-term results of a randomized partial irradiation trial compared to whole breast irradiation in the early stage and low-risk breast cancer patients after conservative surgery, *Clin Transl Oncol* **23**, 2127–2132 (2021). <https://doi.org/10.1007/s12094-021-02618-5>



Long-term results of a randomized partial irradiation trial compared to whole breast irradiation in the early stage and low-risk breast cancer patients after conservative surgery

X. Li¹ · J. Sanz^{2,3,4} · P. Foro^{2,3,4} · A. Martínez³ · M. Zhao¹ · A. Reig^{3,4} · F. Liu³ · Y. Huang¹ · I. Membrive^{3,4} · M. Algara^{1,3,4} · N. Rodríguez^{2,3,4}

Received: 27 January 2021 / Accepted: 1 April 2021
© Federación de Sociedades Españolas de Oncología (FESEO) 2021

Abstract

Purpose To report long-term results of a randomized trial comparing accelerated partial breast irradiation (APBI) to whole-breast irradiation (WBI) in terms of efficacy, toxicity, and cosmesis.

Methods and materials WBI group was treated with 3D conformal external irradiation, 2 Gy daily/fraction, 5 fractions/week, to a total dose of 50 Gy. APBI group was treated with 3D conformal external irradiation 3.75 Gy/fraction, twice a day, 5 fractions/week, to a total dose of 37.5 Gy in the APBI group. Patients were followed up every 6 months up to 5 years and yearly thereafter. During follow-up visits, the clinician evaluated chronic toxicity and scored cosmetic results with a four-scale system.

Results After a median follow-up of 10.3 years, 43 patients in each group (84%) are alive without disease. One patient died after disease progression in the APBI arm, and there was no death in the WBI arm. The rest of the patients died from another disease different than breast cancer, similarly between groups. There was greater fibrosis in the APBI group (9 patients grade 1 and one grade 2) compared to WBI (3 patients grade 1 and one grade 2); $p=0.18$. Regarding cosmesis, in APBI group, 19 and 21 (43.2 and 47%) patients had excellent or good results, similar to the WBI group with 18 patients (40.9%) in each cosmesis outcome. The WBI group did not have any patient with poor cosmesis but the APBI had 3 (6.8%; $p=0.24$).

Conclusion After a follow-up of 10 years, there were no differences in efficacy between the 2 treatment arms. Despite slight greater toxicity in the APBI group, the cosmesis was similar and satisfactory in both groups.

Keywords Breast cancer · Radiotherapy · Partial irradiation · Hypofractionation · Conservative surgery

Introduction

The results of randomized studies in early breast cancer patients show that local control with conservative surgery and radiotherapy is as effective as mastectomy [1, 2], with even better survival with conservative treatment [3]. In

well-selected patients treatment around lumpectomy cavity or the involved quadrant can be performed by partial irradiation, since the greatest risk of recurrence occurs at this level [4]. Partial irradiation allows shorter treatments administered in just one week and using a higher dose per fraction. APBI can be administered with several radiation techniques that include brachytherapy [5], external radiotherapy [6], or a single session of intraoperative radiotherapy [7, 8]. The recommendations of the 2016 ASTRO consensus establish the criteria and indications of partial irradiation to be made outside clinical trials [9]. There are not too many long-term results of randomized trials comparing accelerated partial breast irradiation (APBI) with external radiotherapy compared to whole breast irradiation (WBI), but it seems, nevertheless, that APBI could reach higher toxicity rates.

We previously published the results of efficacy and tolerance at 5 years of a randomized trial comparing accelerated

✉ J. Sanz
jsanz@psmar.cat

¹ Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, Spain

² Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain

³ Radiation Oncology Department, Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, C/ Del Gas s/n Edificio B, sótano -2, 08003 Barcelona, Spain

⁴ Radiation Oncology Research Group, Institut Municipal d'Investigació Mèdica IMIM, Barcelona, Spain

partial irradiation with external radiotherapy for whole breast irradiation [10]. We present long-term results of this trial.

Methods and materials

Patients

Patients diagnosed with early breast cancer that had undergone conservative breast surgery and with low-risk factors for recurrence were included and randomized to WBI or APBI with 3-dimensional conformal radiotherapy. Institutional ethics committee approved the phase III trial which was conducted between 2007 and 2013. All patients provided written informed consent before being enrolled in the study. A total of 102 patients were distributed equally in each arm. The characteristics of patients are shown in Table 1. Full eligibility criteria, simulation, and treatment

delivery have been previously described [10]. Eligibility criteria were: invasive ductal carcinoma; age 60 years; unifocal tumor; primary tumor size 30 mm (pT2); cN0, pN0 axillary status; and histologic grade 2 or less.

Patients in the WBI arm received 48 Gy with a daily doses of 2 Gy, 5 fractions per week and an additional boost of 10 or 20 Gy depending on local recurrence risk factors (size of 11–20 mm or DCIS presence), and patients in the APBI arm received 37.5 Gy at 3.75 Gy per fraction twice a day.

Data collection and statistical analysis

Long-term outcome control has been carried out through structured visits. In these controls, the following evaluations have been performed:

- (a). Efficacy evaluation: Patients had a physical examination every 6 months for years 1–5 and every

Table 1 Patient characteristics

| Characteristic | Total n=102 | WBI n=51 | APBI n=51 | p value |
|---|----------------|-------------|--------------|---------|
| Age | 68 ± 5.9 | 70 ± 5.3 | 67 ± 6.1 | 0.05 |
| Menopausal status | | | | |
| Postmenopausal with intact ovaries and uterus | 82 (80.4%) | 42 (41%) | 40 (39%) | n.s |
| Ovarian ablation | 2 (2%) | 0 | 2 (2%) | |
| Hysterectomy | 5 (4.9%) | 1 (1%) | 4 (4%) | |
| Hysterectomy and ovarian ablation | 13 (12.7%) | 8 (8%) | 5 (5%) | |
| Laterality of tumor | | | | |
| Right | 50 (49%) | 27 (53%) | 23 (45%) | |
| Left | 52 (51%) | 24 (47%) | 28 (55%) | |
| Tumor size (mm) | 10.98 ± 5.7 | 11.15 ± 5.7 | 10.8 ± 5.7 | 0.75 |
| pT stage | | | | |
| pT1a | 14 (13.7%) | 8 (15.7%) | 6 (11.8%) | |
| pT1b | 40 (39.2%) | 16 (31.4%) | 24 (47.1%) | |
| pT1c | 43 (42.2%) | 26 (51%) | 17 (33.3%) | |
| pT2 | 5 (4.9%) | 1 (2%) | 4 (7.8%) | |
| Breast surgery | | | | |
| Lumpectomy | 93 (91.2%) | 46 (45.1%) | 47 (46.1%) | |
| Quadrantectomy or sector resection | 9 (8.8%) | 5 (4.9%) | 4 (3.9%) | |
| Histological grade | | | | |
| 1 | 53 (52%) | 27 (52.9%) | 26 (51%) | |
| 2 | 49 (48%) | 24 (47.1%) | 25 (49.0%) | |
| Width of surgical margins | 11.6 ± 3.8 | 11.6 ± 4.4 | 11.7 ± 3.3 | p=0.90 |
| Molecular profile | | | | |
| PE (+) | 100 (98%) | 51 (50%) | 49 (48%) | |
| PR (+) | 88 (86%) | 45 (44%) | 43 (42%) | |
| HER2 (–) | 101 (86%) | 51 (50%) | 50 (49%) | |
| Adjuvant treatments | | | | |
| Hormonotherapy | 101 (99%) | 51 (100%) | 50 (98%) | |
| Chemotherapy | 3 (2.9%) | 2 (3.9%) | 1 (2%) | |

12 months thereafter or at any clinical event occurrence. They were assessed for any local, regional, or distant recurrences and new primary cancers. The definition for the recurrence-free interval was the time from randomization to the first diagnosis of relapse; and for overall survival, was the death due to all causes. Overall survival probabilities and median survival were estimated via the Kaplan–Meier method. Local recurrence was defined as any histologically confirmed tumor tissue in the treated breast or the treated quadrant in the APBI arm.

- (b). Tolerance: late radiation effects were evaluated and rated by RTOG common toxicity criteria [11]. The values represent the worst toxicity observed in the patient at any time. Also, an objective assessment of skin toxicity was performed using a multiprobe device (Multi Skin Test Center MC 750, Courage + Khazaka electronic GmbH). The parameters evaluated were erythema, pigmentation, hydration, and elasticity. Skin elasticity was used as a surrogate for chronic fibrosis.
- (c). Cosmesis assessment: the cosmetic result has been reported by physicians using the validated Harris four-range scale [12], as excellent, good, fair, or poor. The clinicians were not masked to group allocation at the time of toxicity and cosmetic outcome assessments.

The originally planned sample size ($n = 102$) was calculated to detect a 10% difference in the 10-year local recurrence rate between the 2 treatment arms, with a statistical power of 80% ($\beta = 20\%$) and a significance level of 5% ($\alpha = 5\%$). The 3% figure was considered as the upper limit of local recurrence rate after 10 years which corresponds to the data observed in the literature with WBI [1, 2].

Results

The median follow-up was 10.3 years, after what 43 patients (84%) are alive without disease in each group. Most of the deaths were caused by other diseases than breast cancer: 7 (14%) in the WBI group and 6 (12%) in the APBI group. There was one case of metastasis and one case of isolated

Table 2 Effectiveness of treatment by groups

| | Total | WBI | APBI |
|--------------------------------------|----------|----------|----------|
| Live without disease | 86 (84%) | 43 (84%) | 43 (84%) |
| Recurrence | 4 (4%) | 2 (4%) | 2 (4%) |
| Local | 1 (1%) | 1 (2%) | 0 |
| Metastasis | 2 (2%) | 1 (2%) | 1 (2%) |
| Both local recurrence and metastasis | 1 (1%) | 0 | 1 (2%) |
| Deaths from another cause | 13 (13%) | 7 (14%) | 6 (12%) |

ipsilateral breast recurrence in the WBI arm. In the APBI arm, there was one case of metastasis and another patient with both local recurrence and metastasis (Table 2). Only one patient with Luminal A tumor died due to the systemic progression of the disease in the APBI arm, and there were no deaths from breast cancer in the WBI arm.

Stimulated overall survival at 12 years was $86 \pm 4.2\%$ for all patients included, $89.9 \pm 4.3\%$ in the WBI, $81.8 \pm 7.4\%$ in the APBI (Fig. 1) with no significant differences. Disease-free

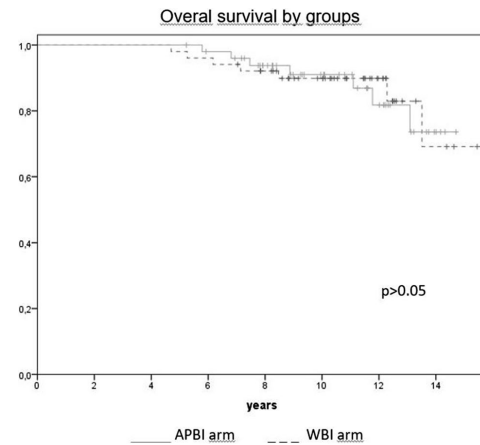


Fig. 1 Overall survival estimates by Kaplan and Meier at 12 years, by group

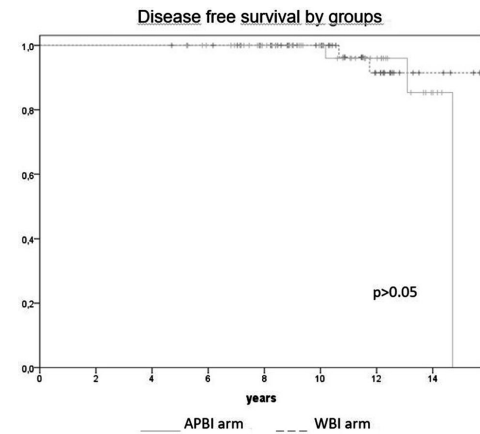


Fig. 2 Disease-free survival estimates by Kaplan and Meier at 12 years, by group

survival was $93.6 \pm 3.7\%$ (Fig. 2), relapse-free survival was $95.5 \pm 3.2\%$ and metastasis-free survival was $96.2 \pm 2.6\%$, without differences between the two groups.

Regarding chronic toxicity, 2 (3.9%) patients had mild chronic pain in treated quadrant of the APBI arm and absent in the WBI arm. Changes in pigmentation grade 1 occurred in 4 and 2 patients with WBI and APBI, respectively. Regarding fibrosis, there was greater fibrosis in the APBI group (9 patients grade 1 and one grade 2) compared to WBI (3 patients grade 1 and one grade 2; $p=0.18$), as shown in Fig. 3.

Regarding the cosmesis evaluations, the APBI group showed excellent results in 19 patients (43.2%) which were similar to the results of the WBI group (18 patients, 40.9%). The WBI had 21 (47%) patients with good cosmetic compared to 18 patients (40.9%) in the APBI group. The cosmesis was fair in 3 and 4 patients of the WBI and APBI groups, respectively. The WBI group did not have any patient with poor esthetics but the APBI had 3 (6.8%). The details are shown in Fig. 4, but these differences are not significant ($p=0.24$).

Discussion

Accelerated partial irradiation of the breast in patients with a good prognosis was initially performed with interstitial brachytherapy techniques. Polgar et al. [13] prospectively evaluated 258 women with early-stage breast cancer randomized to WBI or APBI and found no differences in local recurrence between WBI and APBI (7.9 vs. 5.9%). Late toxicity results were similar between both treatment modalities, with less moderate to severe late side effects on the skin in the APBI patients, and with better cosmetic results [14].

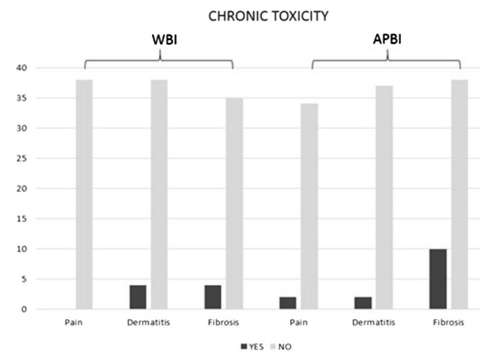


Fig. 3 Incidence of chronic toxicity according to the RTOG scale according to the treatment arm. There was no difference between arms ($p=0.18$)

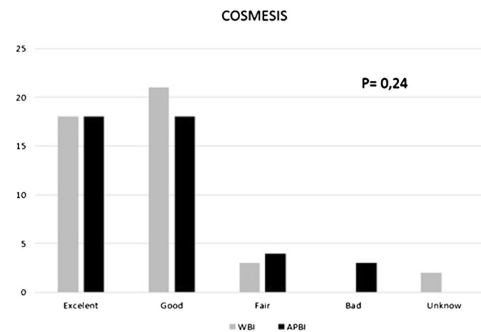


Fig. 4 Subjective cosmesis assessment according to the treatment group

The GEC-ESTRO trial [15] compared APBI with respect to WBI, with systematic evaluation of quality life with breast symptoms proved to be worse in patients undergoing WBI. In the study published by Beitsch 1449 patients treated with Mammo-Site balloon-based single lumen brachytherapy to administer APBI (34 Gy in 3.4-Gy fractions), with a 36 and 72 months follow-up, good/excellent cosmetic results (G/E) were 93.3% ($n=708/759$) and 90.4% ($n=235/260$) [16].

Unlike APBI experiences with brachytherapy, we do not have so many comparative results with three-dimensional external radiotherapy (3D-CRT). Chen et al. [17] reported 4-year data on efficacy, cosmesis, and toxicity in 94 patients treated with 3D-CRT with a scheme of 38.5 Gy in 10 fractions. They concluded that the results of 3D-CRT seem comparable to other approaches with similar outcomes. Also, a scheme of 40 Gy in 10 daily sessions, obtained good local control results and an acceptable tolerance [18]. But other series [19] found that 10% of the patients had moderate to severe late toxicity mainly as subcutaneous fibrosis, and 18.4% poor or regular cosmesis that could be related to the maximal doses or heterogeneity of the dose distribution. In the UK Import Low trial comparing WBI of 40 Gy, WBI 36 Gy with a boost up to 40 Gy or APBI of 40 Gy in 15 daily treatments showed non-inferiority of APBI compared to WBI in terms of local relapse and with the equivalent of fewer late toxicity [20].

The meta-analysis of 5 randomized trials involving 6486 patients showed significant different 5-year local recurrence rates for the APBI and WBI groups (risk index = 4.54; 95% confidence interval: 1.78–11.61, $p=0.002$). A more detailed analysis showed that this difference may be related to the choice of treatment methods and criteria selection for inclusion in the trial [21]. In the NSABP B-39 / RTOG 0413 randomized trial with APBI performed by several techniques compared to WBI, the disease-free survival, and overall

survival were no different for APBI versus WBI, with an absolute difference of less than 1% in the 10-year cumulative incidence of ipsilateral breast recurrence. The patterns of chronic toxicities were similar between arms [22]. In the Ontario RAPID Trial of the Clinical Oncology Group [23], the APBI with external radiotherapy was not inferior to whole breast irradiation in the prevention of ipsilateral relapse in women with DCIS or infiltrating breast carcinoma with negative nodes. The risk of local recurrence in this trial was lower than those observed in WBI previous trials, probably as a result of the inclusion of patients with smaller cancers, better imaging techniques, surgical techniques, or improved systemic treatment. The increased toxicity in the APBI arm could be related to the twice a day treatment and also by the fact that in the WBI arm there was no higher dose at tumor bed level and consequently the dose in this group is lower than other studies [24].

Our previously published data suggest that APBI may reduce acute toxicity compared to conventional WBI [10], besides taking in consideration that patients in WBI arm received additionally a tumor boost. On the other hand, late skin toxicity was similar between the 2 treatment arms. By year 5, patients in the APBI arm showed a greater reduction in toxicity since the toxicity presented was transient. Our data are similar to the EORTC boost trial findings with rates of severe or moderate toxicity at 10 years, fibrosis was 28% and 13.2%, with or without boost, respectively [25]. In our trial, 66% of patients received an additional dose of the boost in the WBI arm resulting in 8.3% of patients with grade 1–2 fibrosis. In the APBI arm, the elasticity was significantly lower in the area of the treated breast quadrant than in the untreated homolateral and contralateral volumes. Also, we found out that the cosmetic evaluation showed that more than 75% of the patients in the APBI arm had excellent or good cosmesis, and these results seemed to remain stable over time. These results are similar to those reported in other series [14, 26]. So therefore, our long-term results seem to confirm the usefulness of APBI administered with external irradiation in selected patients with early breast cancer.

Partial breast irradiation with intensity-modulated radiation therapy (IMRT) or volumetric modulated arc therapy (VMAT) can improve significantly the outcomes through a more homogeneous dose distribution. In a randomized controlled phase 3 study that exclusively uses the IMRT technique for APBI (30 Gy in five non-consecutive 6 Gy fractions), no significant differences were demonstrated in terms of local recurrence, and the APBI arm showed significantly better acute and chronic toxicity and the cosmetic profile compared to the WBI [27]. Other techniques of APBI, such as intraoperative irradiation, achieve comparable long-term efficacy, lower non-breast mortality [8], and good quality of life [28], but a longer follow-up is needed to confirm long-term results in terms of toxicity or cosmesis.

Conclusion

Our results suggest that APBI performed with external radiotherapy is an appropriate alternative to WBI in selected patients with acceptable toxicity and with a good cosmetic result. After a long-term follow-up of 10 years, we found no significant differences in rates of local recurrence, relapse due to distant disease, and overall survival between the 2 treatment arms.

Data availability All data are available for analysis and review in electronic records.

Declarations

Conflict of interest All authors declare they have no conflict of interest excepte Dr Algara that has received consulting honoraria from Sysmex and Aristo and speaking honoraria from Siemens and Roche.

Ethical approval This study obtained approval by ethic committee of our hospital prior to the onset of patient inclusion in 2003.

Informed consent All patients included signed informed consent to the participation in the study.

References

1. Fisher B, Anderson S, Bryant J, 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. *New Eng J Med.* 2002;347(16):1233–41.
2. Veronesi U, Cassinelli N, Mariani L, Marco G, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *New Eng J Med.* 2002;347(16):1227–32.
3. Almahariq MF, Quinn TJ, Siddiqui Z, et al. Breast conservative therapy is associated with improved overall survival compared to mastectomy in early-stage, lymph node-negative breast cancer. *Radiother Oncol.* 2020;142:186–94.
4. Holland R, Veling SH, Mravunac M, Hendriks JH. Histologic multifocality of Tis, T1–2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer.* 1985;56(5):979–90.
5. Guinot L, Arribas L, Guedea F, Polo A, Gutierrez C, Pera J. Irradiación parcial de la mama con braquiterapia: un nuevo enfoque terapéutico. *Rev Senología Patol Mam.* 2006;19(3):82–7.
6. Baglan KL, Sharpe MB, Jaffray DJ, et al. Accelerated partial breast irradiation using 3D conformal radiation therapy (3D-CRT). *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 2003;55(2):302–11.
7. Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomized controlled equivalence trial. *Lancet.* 2013;14:1269–77.
8. Vaidya JS, Bulsara M, Saunders C, et al. Effect of delayed targeted intraoperative radiotherapy vs whole-breast radiotherapy on local recurrence and survival: long-term results from the TARGIT-A randomized clinical trial in early breast cancer. *JAMA Oncol.* 2020;6(7):e200249.

9. Correa C, Harris EE, Leonardi MC, et al. Accelerated partial breast irradiation: executive summary of the update of an ASTRO evidence-based consensus statement. *Pract Radiat Oncol.* 2017;7:73–9.
10. Rodríguez N, Sanz X, Dengra J, Foro P, Membrive I, Anna R, Quera JQ, Fernández VE, Pera O, Lio J, Lozano J, Algara M. Five-year outcomes, cosmesis, and toxicity with 3-dimensional conformal external beam radiation therapy to deliver accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;87(5):1051–7.
11. Cox JD, Stetz J, Pajak TF, et al. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31:1341–6.
12. Harris JR, Levene MB, Svensson G, Hellman S. Analysis of cosmetic results following primary radiation therapy for stages I and II carcinoma of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1979;5(2):257–61.
13. Polgár C, Fodor J, Major T, Sulyok Z, Kásler M. Breast-conserving therapy with partial or whole breast irradiation: ten-year results of the Budapest randomized trial. *Radiother Oncol.* 2013;108(2):197–202.
14. Polgár C, Major T, Takácsi-Nagy Z, Fodor J. Breast-conserving surgery followed by partial or whole breast irradiation: twenty-year results of phase 3 clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.11.006>.
15. Schafer R, Strnad V, Polgar C, Uter W, Hildebrandt G, Ott OJ, et al. Quality-of-life results for accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation in early breast cancer after breast-conserving surgery (GEC-ESTRO): 5-year results of a randomized, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(6):834e44.
16. Beitsch PD, Vicini F, Keisch M, et al. The American Society of Breast surgery mammosite registry: factors associated with optimal long-term cosmetic results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(Suppl 2):S229.
17. Chen PY, Wallace M, Mitchell C, Grills I, Kestin L, Fowler A, Martinez A, Vicini F. Four-year efficacy, cosmesis, and toxicity using three-dimensional conformal external beam radiation therapy to deliver accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(4):991–7.
18. Braunstein LZ, Thor M, Flunn BSJ, et al. Daily fractionation of external beam accelerated partial breast irradiation to 40 Gy is well tolerated and locally effective. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;104(4):859–66.
19. Hepel JT, Tokita M, MacAusland SG, et al. Toxicity of three-dimensional conformal radiotherapy for accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75:1290–6.
20. Coles CE, Kirby AM, Titley J, et al. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicenter, randomized, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet.* 2017;390(10099):1048–60.
21. Liu G, Dong Z, Huang B, Liu Y, Tang Y, Li Q, Zhu Y. Efficacy and safety of accelerated partial breast irradiation: a meta-analysis of published randomized studies. *Oncotarget.* 2017;8(35):59581–91.
22. Vicini FA, Cecchini RS, White JR, et al. Long-term primary results of accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer: a randomized, phase 3, equivalence trial. *Lancet.* 2019;394(10215):2155–64.
23. Olivetto IA, Whelan TJ, Parpia S, et al. Interim cosmetic and toxicity results from RAPID: a randomized trial of accelerated partial breast irradiation using three-dimensional conformal external beam radiation therapy. *J Clin Oncol.* 2013;31:4038–45.
24. Whelan TJ, Julian JA, Berrang TS, et al. External beam accelerated partial breast irradiation versus whole-breast irradiation after breast-conserving surgery in women with ductal carcinoma in situ and node-negative breast cancer (RAPID): a randomized controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10215):2165–72.
25. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881–10882 trial. *J Clin Oncol.* 2007;25:3259–65.
26. Shah C, Wilkinson B, Lanni T, et al. Five-year outcomes and toxicities using 3-dimensional conformal external beam radiation therapy to deliver accelerated partial breast irradiation. *Clin Breast Cancer.* 2013;13:206–11.
27. Livi L, Meattini I, Marrazzo L, Simontacchi G, Pallotta S, et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy versus whole-breast irradiation: 5-year survival analysis of phase 3 randomized controlled trial. *Eur J Cancer.* 2015;51:451–63.
28. Corica T, Nowak AK, Saunders CM, Bulsara M, Taylor M, Vaidya JS, et al. Cosmesis and breast-related quality of life outcomes after intraoperative radiation therapy for early breast cancer: a substudy of the TARGIT-A trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;96(1):55e64.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

10.2 Segundo artículo

X Li, J Sanz, N Argudo et al. Intraoperative irradiation in breast cancer: preliminary results in 80 patients as partial breast irradiation or anticipated boost prior to hypofractionated whole breast irradiation. [*Clinical and Translational Oncology*](#), accepted 4, Nov, 2021. doi: 10.1007/s12094-021-02728-0.



Intraoperative irradiation in breast cancer: preliminary results in 80 patients as partial breast irradiation or anticipated boost prior to hypo-fractionated whole breast irradiation

X. Li¹ · J. Sanz^{2,3,4} · N. Argudo⁵ · M. Vernet-Tomas⁵ · N. Rodríguez^{2,3,4} · L. Torrent⁵ · E. Fernández-Velilla³ · O. Pera³ · Y. Huang¹ · P. Nicolau⁵ · M. Jiménez⁵ · M. Segura⁵ · M. Algara^{1,3,4}

Received: 3 August 2021 / Accepted: 30 October 2021
© The Author(s) 2021

Abstract

Purpose To present the first results of intraoperative irradiation (IORT) in breast cancer with a low-energy photon system used as partial breast irradiation (PBI) or as an anticipated boost before whole breast hypo-fractionated irradiation (IORT + WBI), concerning tolerance, side effects, quality of life, and patient-reported outcomes.

Materials and methods Eighty patients treated with an Intrabeam[®] system of 50 kV X-rays received a 20 Gy dose intraoperatively were included. Moderate daily hypofractionation of 2.7 Gy in 15 fractions up to 40.5 Gy was administered if high-risk factors were present. Acute post-operative toxicity, surgery complications, chronic toxicity, patient-reported cosmesis and Breast-Q questionnaire were performed at follow-up visits.

Results Thirty-one patients were treated as PBI and the remaining 49 as IORT + WBI. Only the IORT + WBI group presented acute toxicity, mainly mild acute dermatitis (11 patients) and one subacute mastitis. A total of 20 patients presented fibrosis (18 patients grade I, 2 patients grade II), 15 (30.5%) patients in the IORT + WBI group and 3 (9.6%) patients in the group of PBI. The cosmesis evaluation in 73 patients resulted poor, fair, good or excellent in 2, 7, 38 and 26 patients, respectively. In PBI group Breast-Q scored higher, especially in terms of their psychosocial well-being (78 vs 65) and satisfaction with radiation-induced toxicity (77 vs 72, respectively) compared to IORT + WBI group.

Conclusion IORT is a well-tolerated procedure with low toxicity, good cosmesis and favorable patient-reported outcomes mainly when administered as PBI.

Keywords Breast cancer · Intraoperative irradiation · Partial breast irradiation · Boost · Hypofractionation · Patient reported outcomes

Introduction

Breast cancer has a high incidence, representing 11.6% of all neoplasms in all countries [1]. The results of randomized studies have shown that conservative surgery and radiotherapy are as effective as mastectomy in terms of local control [2, 3], and conservative treatment even can offer better survival rate [4]. Whole-breast irradiation (WBI) reduces ipsilateral recurrence [5], but can produce skin toxicity and fibrosis, especially when boosting the tumor bed [6]. Accelerated partial breast irradiation (APBI) focuses irradiation only to tumor bed with margin, as recurrences occur more frequently in this area [7] and allows shorter treatment duration while sparing healthy tissue. Several randomized trials comparing APBI to WBI demonstrated similar tumor control after 5 years in selected patients [8]. GEC- ESTRO and

✉ J. Sanz
jsanz@psmar.cat

¹ Autonomous University of Barcelona, Barcelona, Spain

² Pompeu Fabra University, Barcelona, Spain

³ Radiation Oncology Department, Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, C/ Del Gas s/n Edificio B, sótano-2, 08003 Barcelona, Spain

⁴ Radiation Oncology Research Group, Institut Municipal d'InvestigacióMèdica (IMIM), Barcelona, Spain

⁵ Breast Unit, Hospital del Mar, Barcelona, Spain

ASTRO have provided guidelines for the selection of treatment in patients eligible for APBI [9, 10]. Many APBI techniques have been developed, including brachytherapy [11], external radiation therapy [12], and intraoperative radiation therapy (IORT) [13, 14]. IORT allows an extremely short radiation treatment time during surgery and decreases the hospital visits for adjuvant radiation therapy. Also, direct irradiation of the surgical bed is performed and allows better protection of nearby organs at risk. Moreover, intraoperative radiotherapy can administer tumor boost dose and avoid the geographic miss in patients who require WBI [15].

This article presents the first results of the application of IORT with a 50 kV photon system, both as PBI or as an anticipated boost before hypo-fractionated irradiation (IORT + WBI), concerning tolerance, side effects, quality of life, and acceptance reported by patients.

Materials and methods

Inclusion of patients

Patients evaluated in our breast unit between June 2018 and February 2020 who received IORT were included in the study and distributed in two groups: the PBI group, that, according to ASTRO consensus [10] for partial breast irradiation, comprised patients with infiltrating tumors smaller than 3 cm, grade I or II, no extensive or high-grade intraductal component, free surgical margins, positive hormone receptors, and uninvolved nodes, or also pure intraductal tumors grade I or II less than 2.5 cm, detected by screening mammography; and the IORT + WBI group, comprising cases that did not meet the criteria for exclusive PBI (including age less of 50 years or receiving neoadjuvant treatment) and for who the IORT was complemented with external radiotherapy after surgery or after adjuvant systemic treatment when indicated.

IORT procedure

Patients were given a post-lumpectomy radiation therapy dose before the completion of their surgery using an Intrabeam® system (Carl Zeiss Meditec, Oberkochen, Germany) that utilizes a point source of X-rays of 50 kV energy that provides the dose by means of a spherical applicator that allows effective irradiation at 1–1.5 cm depth. All patients received a 20 Gy dose prescribed at applicator surface. The irradiation time varied depending on the applicator size used and ranged between 17 and 40 min. In Fig. 1 distribution of diameter applicator sized are shown. The chosen applicator was attached to the accelerator and easily inserted into the surgical cavity and held in position by a provisional purse string suture. Irradiation was always carried out with staff

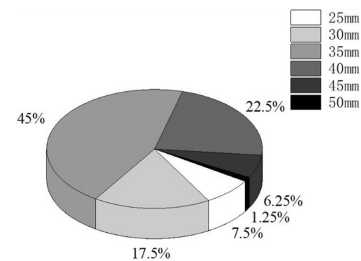


Fig. 1 Percentages of different utilized applicators

remaining outside the operating room. After irradiation, the provisional suture was released, the applicator was withdrawn, and the intervention was completed.

Postoperative evaluation and treatment

In the post-operative evaluation, all patients were visited 3–4 weeks after surgery to determine if additional irradiation was needed based on the pathological result and our hospital guidelines. When necessary, WBI was scheduled after surgery or after chemotherapy-based systemic treatment. In these cases, the breast was irradiated with moderate daily hypofractionation of 2.7 Gy in 15 fractions up to 40.5 Gy total dose.

Follow-up

The follow-up was carried out at 1, 3, 6, 9, and 12 months, evaluating acute post-operative toxicity, surgery complications, chronic toxicity, patient-reported cosmesis, and also the health-related quality of life using the Breast-Q questionnaire designed to reflect the patient's perception of the results of surgery and their degree of satisfaction in different aspects related to the treatment of their breast cancer [16]. The questionnaires were answered one year after the surgery, obtaining a score from 0 to 100 in the different domains included, where a higher value represents a more favorable result. Change of more than 10 points on a scale from 0 to 100 is considered clinically relevant results [17].

Results

Patient and tumor characteristics

A total of 80 patients with early breast cancer treated with IORT were included. Follow-up was between 12 and 28 months (median = 18). The characteristics of the patients were: mean age of 63 years (range 30–86), 63 patients

(78.7%) were postmenopausal, 14 (17.5%) were premenopausal and 3 (3.8%) were perimenopausal.

There was a history of previous neoplasia in 13 patients of which 10 were contralateral and 3 were ipsilateral, thus treated at the time of relapse (one without previously receiving radiotherapy after the first conservative treatment). The clinical and pathological characteristics of the included patients are presented in Table 1. The margin after resection was free in all patients. Five patients (4.3%) were treated with neoadjuvant chemotherapy and 18 patients (22.5%) with adjuvant chemotherapy.

Received treatments

Of the patients included in the study, 31 (38.8%) were treated with intraoperative radiotherapy as PBI, without requiring subsequent adjuvant irradiation. The remaining 49 patients (61.3%) received IORT + WBI and in nine patients (11.2%) the lymph node areas were also irradiated.

Postoperative and acute radiation toxicity

Postsurgical seroma occurred in 38 cases, 17 (54.8%) patients in the PBI group, and 21 (42.9%) patients in the IORT + WBI group. Three patients required drainage puncture. The toxicity of the patients who received external radiotherapy is presented in Table 2. Only in the IORT + WBI group acute skin toxicity was reported, mainly mild dermatitis in 11 patients, and one patient presented subacute mastitis at mid-term follow-up.

Chronic toxicity and cosmesis

A total of 20 patients presented fibrosis (18 patients with grade I fibrosis, 2 patients with grade II) distributed as follows: 15 (30.5%) patients in the IORT + WBI group and 3 (9.6%) patients in the PBI group. The cosmesis evaluation in 74 patients resulted in 27, 38, 7, and 2 patients with excellent, good, fair, and poor cosmesis, respectively.

Patient reported outcomes

Of the total patients included, 67 patients (84%) completed the Breast-Q questionnaires, 26 (84%) in the PBI group, and 41 (84%) in the IORT + WBI group. It is noteworthy that patients with PBI reported the highest scores in general, especially in terms of their psychosocial well-being (78 vs 66), and were also more satisfied with radiation-induced toxicity (77 vs 72, respectively). In addition, PBI patients reported better sexual well-being and satisfaction with their surgeon than IORT + WBI patients (75 vs 65, 96 vs 86). Satisfaction with breasts and satisfaction with information were seen without significant difference between IORT + WBI

Table 1 Characteristics of the patients

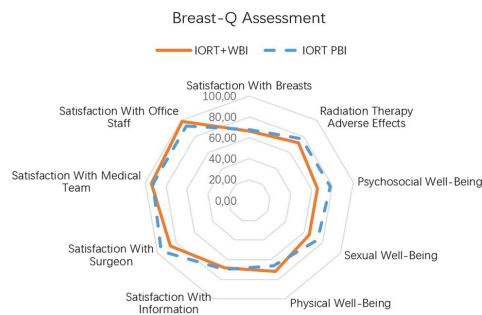
| Number of patients | Total n=80 | PBI n=31 | IORT + WBI n=49 |
|--------------------------------|---------------|-------------|--------------------|
| Age | 63 (30–86) | 64 (48–86) | 62 (30–84) |
| Tumor size | 12.1 ± 8.45 | 10.1 ± 4.3 | 13.4 ± 10.1 |
| Menopause | | | |
| Premenopause | 14 (17.5%) | 4 (12.9%) | 10 (20.4%) |
| Perimenopause | 3 (3.8%) | 0 | 3 (6.1%) |
| Postmenopause | 63 (78.7%) | 27 (87.1%) | 36 (73.5%) |
| Breast laterality | | | |
| Left | 40 (50%) | 16 (51.6%) | 24 (49%) |
| Right | 40 (50%) | 15 (48.4%) | 25 (51%) |
| Quadrant location | | | |
| Superior-external | 45 (56.2%) | 19 (61.3%) | 26 (53.1%) |
| Superior-internal | 15 (18.7%) | 7 (22.6%) | 8 (16.3%) |
| Mid-superior | 10 (12.5%) | 3 (9.7%) | 7 (14.3%) |
| Mid-inferior | 1 (1.3%) | 0 | 1 (2%) |
| Medial | 9 (11.3%) | 2 (6.5%) | 7 (14.3%) |
| Stage | | | |
| cT0 | 7 (8.75%) | 3 (9.7%) | 4 (8.2%) |
| cT1 | 66 (82.5%) | 27 (87%) | 39 (79.6%) |
| cT2 | 5 (6.3%) | 0 | 5 (10.3%) |
| Relapse | | | |
| cN0 | 73 (91.2%) | 30 (96.8%) | 43 (87.7%) |
| cN1 | 6 (7.5%) | 1 (3.2%) | 5 (10.3%) |
| cN2 | 1 (1.3%) | 0 | 1 (2%) |
| Histology | | | |
| Ductal infiltrating carcinoma | 72 (90%) | 27 (87.1%) | 45 (92%) |
| Lobular infiltrating carcinoma | 1 (1.2%) | 1 (3.2%) | 0 |
| Ductal carcinoma in situ | 7 (8.7%) | 4 (12.9%) | 5 (6.1%) |
| Grade | | | |
| Grade I | 22 (27.5%) | 15 (48.4%) | 7 (14.3%) |
| Grade II | 46 (57.5%) | 15 (48.4%) | 31 (63.3%) |
| Grade III | 12 (15%) | 1 (3.2%) | 11 (22.4%) |
| Intraductal component | | | |
| Yes | 48 (60%) | 14 (45.2%) | 34 (69.4%) |
| No | 32 (40%) | 17 (54.8%) | 15 (30.6%) |
| Lymphovascular invasion | | | |
| Yes | 10 (12.5%) | 0 | 10 (20.4%) |
| No | 70 (87.5%) | 31 (100%) | 39 (79.6%) |
| Lymph node involvement | | | |
| pN0 | 69 (86.3%) | 30 (96.8%) | 39 (79.6%) |
| pN1 | 9 (11.3%) | 1 (3.2%) | 8 (16.3%) |
| pN2 | 2 (2.5%) | 0 | 2 (4%) |
| Ki 67 | | | |
| < 25 | 69 (86.3%) | 28 (90.3%) | 41 (83.7%) |
| ≥ 25 | 11 (13.7%) | 3 (9.7%) | 8 (16.3%) |
| Her2 | | | |
| Positive | 16 (20%) | 5 (16.1%) | 11 (22.4%) |
| Negative | 57 (71.3%) | 23 (74.2%) | 34 (69.4%) |

Table 1 (continued)

| Number of patients | Total <i>n</i> = 80 | PBI <i>n</i> = 31 | IORT + WBI <i>n</i> = 49 |
|--------------------------|------------------------|----------------------|-----------------------------|
| Antiestrogenic treatment | 69 (86.2%) | 28 (90.3%) | 41 (83.7%) |

Table 2 Toxicity of the patients included in both groups

| Toxicity | Total <i>N</i> = 80 | PBI <i>N</i> = 31 | IORT + WBI <i>N</i> = 49 |
|-------------------|------------------------|----------------------|-----------------------------|
| Seroma | | | |
| No | 42 (52.5%) | 14 (46.2%) | 28 (57.1%) |
| Yes | 38 (47.5%) | 17 (54.8%) | 21 (42.9%) |
| Duration | 226 (20–810) | 233 (21–720) | 221 (20–810) |
| Acute toxicity | | | |
| Dermatitis | | | |
| G1 | 6 (7.5%) | 0 | 6 (12.2%) |
| G2 | 5 (6.3%) | 0 | 5 (10.2%) |
| Subacute mastitis | 1 (1.3%) | 0 | 1 (2%) |
| Fibrosis | | | |
| G0 | 59 (73.8%) | 27 (87.2%) | 32 (65.3%) |
| G1 | 16 (20%) | 3 (9.6%) | 13 (26.5%) |
| G2 | 2 (2.5%) | 0 | 2 (4%) |
| Unknown | 3 (3.7%) | 1 (3.2%) | 2 (4%) |
| Cosmesis | | | |
| Excellent | 27 (33.8%) | 15 (48.4%) | 12 (24.5%) |
| Good | 38 (47.5%) | 15 (48.4%) | 23 (46.9%) |
| Fair | 7 (8.8%) | 1 (3.2%) | 6 (12.2%) |
| Bad | 2 (2.5%) | 0 | 2 (4.1%) |
| Unknown | 6 (7.5%) | 0 | 6 (12.2%) |

**Fig. 2** Breast-Q results for whole series and groups of PBI or IORT + WBI

group and PBI group (66 vs 68, 68 vs 70). On the other hand, physical well-being, satisfaction with medical team and satisfaction with office staff in IORT + WBI group performed better (72 vs 66, 94 vs 92, 98 vs 93, respectively), see Fig. 2.

Discussion

PBI techniques and outcomes

APBI has good efficacy in selected patients as shown in several trials. In the Pòlgar study utilizing brachytherapy, were found no differences in local recurrence between WBI and APBI (5.1% vs 5.9%). The APBI patients had significantly fewer moderate to severe late side effects, and excellent cosmetic result [18]. APBI can also be performed by external irradiation [19]. In the RAPID Trial [20], APBI was not inferior to WBI in preventing ipsilateral relapse in node-negative breast cancer. The NSABP B-39/RTOG 0413 trial has confirmed this equivalence and the absolute difference at 10 years was also small (< 1.6%) between arms [21].

IORT rationale and trials

Another alternative to partial irradiation is IORT, a suitable technique which allows small volumes of treatment and skin protection with a positive impact on the late toxicity and cosmesis. In the updated ASTRO consensus and after revision of the published evidence, IORT was included as an option to perform PBI, remarking the need of careful selection of patients to be included outside a clinical trial (“suitable group”) [10]. The radiobiological differences of the available IORT available techniques made difficult their direct comparison.

The first experiences of IORT have been carried out with mobile accelerators that provide irradiation by means of an electron beam. The ELIOT trial included 1305 patients, comparing WBI to PBI with electron IORT. At five years follow-up, the relapse rate was significantly higher in IORT group than in WBI group, and overall survival was not different between the two groups [22]. The improved patient selection allows better results in terms of disease control [23].

More recently, the TARGIT-A trial, using 50 kV X-rays with Intrabeam®, 3451 patients were randomized to receive WBI (1730 patients) or IORT (1721 patients). Wound-related complications were the same between groups, but there was significantly less grade 3 or 4 toxicity related to radiotherapy complications with IORT than with WBI [24]. Also, a better cosmesis result is observed through computer-assisted objective system [25], and overall better quality of life [26]. With a longer follow-up (median 8.6 years, maximum 18.9 years), no statistically significant differences were found for local recurrence-free survival (hazard ratio 1.13; 95% CI 0.91–1.41; $p = 0.28$) [27], but there were significantly fewer deaths in the IORT

group than in the WBI group, attributable to fewer deaths from cardiovascular causes and other cancers.

In our study patients submitted to intraoperative PBI resulted in an excellent tolerance and mild toxicity. The main secondary effect was seroma presented in half of the series but in the majority of cases was resolved without treatment. Only 9.6% of patients present mild fibrosis and the cosmetic results is good or excellent in 96% of cases.

IORT + WBI

In addition, IORT is also an option for performing an anticipated tumor bed boost [28]. Fastner et al. [29] published the results of IORT with electrons as a boost and showed that reduce recurrence in breast cancer, with only 16 (0.8%) recurrences observed in the breast ($p=0.031$). A randomized case III trial comparing 10 Gy IORT as a boost with WBI and external irradiation boost at standard fractionation demonstrated iso-efficacy of both arms while obtaining better cosmetic results in IORT boost arm [30]. In HIOB trial combining electron IORT and hypo-fractionated WBI the tolerance was excellent and cosmesis appearance was not altered after 3 years evaluation [31]. Our results in the group of IORT + WBI have shown acute dermatitis after hypo-fractionated WBI and a discrete trend to higher fibrosis and less favorable cosmesis but comparable to standard fractionation schedules after IORT.

Patient-reported outcomes

There is little research about patient-reported outcomes in the setting of IORT. Patients in TARGIT A trial tended to self-report better outcomes for breast-related quality of life (QOL), and they experienced fewer symptoms and better results in breast-related QOL [32]. In our series, the PBI patients have overall higher scores in the quality of life and satisfaction tests, recover their psychosocial well-being earlier, and have a lower perception of radiotherapy adverse effects. However, they show poorer scores on the physical well-being scale, which could be partially explained by the slightly older age of patients selected for PBI. In terms of patient comfort, IORT prolongs the surgical procedure for only an additional short period but, dramatically shortens, or in selected cases perhaps even replaces, post-operative radiation therapy. In patients with IORT + WBI it seems to have no impact of hypo-fractionated irradiation at well-being evaluations.

Conclusions

According to our study, IORT shows low toxicity, good cosmesis, and good quality of life for patients. When administered as an anticipated boost, prior to hypo-fractionated WBI

there is a trend towards greater toxicity, but the cosmesis results remain quite good and comparable to those reported in the literature.

Funding Open Access funding provided thanks to the CRUE-CSIC agreement with Springer Nature.

Availability of data and materials All data are available for analysis and review in electronic records.

Declarations

Conflict of interest All authors declare they have no conflict of interest except Dr Algara that has received consulting honoraria from Sysmex and Aristo and speaking honoraria from Siemens and Roche.

Ethical approval This study has been approved by our institutional review ethics board and is in accordance to ethical standards of 1964 Helsinki Declaration for medical research.

Consent to participate All patients included signed informed consent to the participation in the study.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

1. Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW. World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2020. <http://publications.iarc.fr/586>. Accessed 1 May 2021.
2. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, 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. *New Eng J Med*. 2002;16:1233–41. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022152>.
3. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Marco G, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;16:1227–32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020989>.
4. Almahariq M, Quinn T, Siddiqui Z, et al. Breast conserving therapy is associated with improved overall survival compared to mastectomy in early-stage, lymph node-negative breast cancer. *Radiother Oncol*. 2020;142:186–94. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.09.018>.
5. Fisher ER, Anderson S, Redmond C, Fisher B. Ipsilateral breast tumor recurrence and survival following lumpectomy and

- irradiation: pathological findings from NSABP protocol B-06. *Semin Surg Oncol.* 1992;8:161–6.
6. Barteling H, Maignon P, Poortmans P, et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(1):47–56. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71156-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71156-8).
 7. Holland R, Veling SHJ, Mravunac M, et al. Histologic multifocality of Tis, T1–2 breast carcinomas: implications for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer.* 1985;56:979–90. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19850901\)56:5%3c979::aid-cnrcr2820560502%3e3.0.co;2-n](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19850901)56:5%3c979::aid-cnrcr2820560502%3e3.0.co;2-n).
 8. Livi L, Meattini I, Marrazzo L, et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial. *Eur J Cancer.* 2015;51(4):451–63. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.12.013>.
 9. Polgar C, Van Limbergen E, Potter R, et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast conserving surgery: recommendations of the Groupe European de Curie therapy-European Society for Therapy Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiother Oncol.* 2010;94(3):264–73. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2010.01.014>.
 10. Correa C, Harris EE, Leonardi MC, et al. Accelerated partial breast irradiation: executive summary for the update of ASTRO evidence-based consensus statement. *Pract Radiat Oncol.* 2017;7(2):73–9. <https://doi.org/10.1016/j.prro.2016.09.007>.
 11. Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, et al. 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet.* 2016;387(10015):229–38. [https://doi.org/10.1016/S01406736\(15\)00471-7](https://doi.org/10.1016/S01406736(15)00471-7).
 12. Mozsa E, Meszaros N, Major T, et al. Accelerated partial breast irradiation with external beam three-dimensional conformal radiotherapy. Five-year results of a prospective phase II clinical study. *Strahlenther Onkol.* 2014;190(5):444–50. <https://doi.org/10.1007/s00066-014-0633-1>.
 13. Holmes DR. Intraoperative radiotherapy in breast conserving surgery. *J Surg Oncol.* 2014;110(1):68–74. <https://doi.org/10.1002/jso.23620>.
 14. Veronesi U, Orecchia R, Luini A, et al. Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons during breast-conserving surgery: experience with 590 cases. *Ann Surg.* 2005;242(1):101–6. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000167927.82353.bc>.
 15. Kaiser J, Kronberger C, Moder A, et al. Intraoperative tumor bed boost with electrons in breast cancer of clinical stages I through III: updated 10-year results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;102(1):92–101. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.05.028>.
 16. Pusic AL, Klassen AF, Scott AM, et al. Development of a new patient-reported outcome measure for breast surgery: the BREAST-Q. *Plast Reconstr Surg.* 2009;124(2):345–53. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181ae807>.
 17. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol.* 1998;16:139–44. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.1.139>.
 18. Polgár C, Ott OJ, Hildebrandt G, et al. Late side-effects and cosmetic results of accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: 5-year results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(2):259–68. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30011-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30011-6).
 19. Rodríguez N, Sanz X, Dengra J, Foro P, Membrive I, Anna R, Quera JQ, Fernández VE, Pera O, Lio J, Lozano J, Algara M. Five-year outcomes, cosmesis, and toxicity with 3-dimensional conformal external beam radiation therapy to deliver accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;87(5):1051–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.08.046>.
 20. Whelan TJ, Julian JA, Berrang TS, et al. External beam accelerated partial breast irradiation versus whole breast irradiation after breast conserving surgery in women with ductal carcinoma in situ and node-negative breast cancer (RAPID): a randomized controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10215):2165–72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32515-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32515-2).
 21. Vicini FA, Cecchini RS, White JR, et al. Long-term primary results of accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer: a randomised, phase 3, equivalence trial. *Lancet.* 2019;394(10215):2155–64. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32514-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32514-0).
 22. Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(13):1269–77. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70497-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70497-2).
 23. Veronesi U, Orecchia R, Luini A, et al. Intraoperative radiotherapy during breast conserving surgery: a study on 1,822 cases treated with electrons. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;124(1):141–51. <https://doi.org/10.1007/s10549-010-1115-5>.
 24. Vaidya JS, 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 randomised trial. *Lancet.* 2014;383:603–13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61950-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61950-9).
 25. Corica T, Nowak AK, Saunders CM, et al. Cosmetic outcome as rated by patients, doctors, nurses and BCCT.core software assessed over 5 years in a subset of patients in the TARGIT-A Trial. *Radiat Oncol.* 2018;13:68–77. <https://doi.org/10.1186/s13014-018-0998-x>.
 26. Welzel G, Boch A, Sperk E, et al. Radiation-related quality of life parameters after targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy in patients with breast cancer: results from the randomized phase III trial TARGIT-A. *Radiat Oncol.* 2013;8:9. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-8-9>.
 27. 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:m2836. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2836>.
 28. Sedlmayer F, Reitsamer R, Wenz F, et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) as boost in breast cancer. *Radiat Oncol.* 2017;12:23. <https://doi.org/10.1186/s13014-016-0749-9>.
 29. Fastner G, Sedlmayer F, Merz F, et al. IORT with electrons as boost strategy during breast conserving therapy in limited stage breast cancer: long term results of an ISIOR pooled analysis. *Radiother Oncol.* 2013;108(2):279–86. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.05.031>.
 30. Ciabattini A, Gregucci F, Fastner G, et al. IOERT versus external beam electrons for boost radiotherapy in stage I/II breast cancer: 10-year results of a phase III randomized study. *Breast Cancer Res.* 2021;23(1):46. <https://doi.org/10.1186/s13058-021-01424-9>.
 31. Fastner G, Reitsamer R, Urban B, et al. Toxicity and cosmetic outcome after hypofractionated whole breast irradiation and boost-IOERT in early stage breast cancer (HIOB): First results of a prospective multicenter trial (NCT 01343459). *Radiother Oncol.* 2020;146:136–42. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.02.001>.

32. Corica T, Nowak A, Saunders C, et al. Cosmesis and breast-related quality of life outcomes following intra-operative radiotherapy for early breast cancer: a sub-study of the TARGIT-A trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;96(1):55–64. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.04.024>.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.