Universidad de Oviedo

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

TRABAJO FIN DE GRADO

"LA RIO COMO ESTRATEGIA ONCOLÓGICA: UN ANÁLISIS DE SU POTENCIAL TERAPÉUTICO Y FUTURO CLÍNICO. UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA"

"IORT AS AN ONCOLOGICAL STRATEGY: AN ANALYSIS OF ITS THERAPEUTIC POTENTIAL AND CLINICAL FUTURE. A BIBLIOGRAPHIC REVIEW"

AUTORES: DANIEL GARCÍA ROMANO E IRENE GONZÁLEZ-POLA YUNCAL

TUTOR: ANA ISABEL ALONSO GARCÍA

Oviedo, mayo 2025

RESUMEN

*La **radioterapia intraoperatoria (RIO)** es una técnica emergente que permite administrar una dosis alta de radiación directamente sobre el lecho tumoral durante la cirugía. Esta modalidad ha mostrado gran potencial en el tratamiento del **cáncer de mama**, destacándose por su capacidad de reducir la exposición de los tejidos sanos y acortar la duración del tratamiento. El objetivo de este trabajo es evaluar si la RIO es no inferior a la **radioterapia externa convencional** en términos de eficacia y seguridad, sin afectar la calidad de vida de los pacientes.*

*La evidencia disponible sugiere que la RIO puede ser tan efectiva como la radioterapia convencional en la reducción de recurrencias locales del cáncer de mama. Además, la radiación directa durante la cirugía tiene un impacto positivo en el **microambiente tumoral**, dañando el ADN de las células cancerígenas. A pesar de sus ventajas, la RIO enfrenta limitaciones, como la necesidad de equipos especializados, pero promete convertirse en una opción terapéutica clave.*

***Palabras clave:** Innovación terapéutica, optimización de tratamiento, cáncer de mama, microambiente tumoral, limitaciones clínicas.*

ABSTRACT

Intraoperative radiotherapy (IORT) is an emerging technique that allows the delivery of a high dose of radiation directly to the tumor bed during surgery. This modality has shown great potential in the treatment of breast cancer, particularly due to its ability to reduce exposure to healthy tissues and shorten treatment duration. The aim of this work is to evaluate whether IOR is non-inferior to conventional external radiotherapy in terms of efficacy and safety, without affecting the patients' quality of life.

Available evidence suggests that IOR may be as effective as conventional radiotherapy in reducing local recurrences of breast cancer. Additionally, direct radiation during surgery has a positive impact on the tumor microenvironment by damaging the DNA of cancer cells. Despite its benefits, IOR faces limitations, such as the need for specialized equipment, but it promises to become a key therapeutic option.

***Key words:** Therapeutic innovation, treatment optimization, breast cancer, tumor microenvironment and clinical limitations.*

ÍNDICE

1. Introducción 4
1.1 Epidemiología del cáncer 4
1.2 Cáncer de mama 4
1.3 Abordaje radioterápico del cáncer 6
1.4 Origen de la Radioterapia intraoperatoria 6
1.5 Principios de la Radioterapia Intraoperatoria 7
2. Objetivos **9**
2.1 Objetivo Principal 9
2.2 Objetivos Secundarios 9
3. Material y métodos **10**
4. Resultados **11**
4.1 Ensayo TARGIT-A 11
4.2 Estudio ELIOT] 16
4.3 Estudio iraní 19
4.5 Estudio italiano 21
5. Discusión **23**
6. Conclusiones **25**
7. Referencias bibliográficas **27**
8. Anexos **30**

1. Introducción

1.1 Epidemiología del cáncer

El cáncer se caracteriza por una proliferación descontrolada de células capaces de regirse por la ley de selección natural. Ello junto a la acumulación de numerosas mutaciones genéticas y epigenéticas, hace que las células pierdan la capacidad de regular su propio ciclo celular, facilitando la progresión tumoral tanto a nivel local como a distancia. [1] Según la OMS (Organización Mundial de la Salud) el cáncer supone una de las principales causas de muerte a nivel mundial, con un gran número de nuevos diagnósticos cada año y un impacto significativo en la salud pública. Según los informes de la OMS de 2022, hubo unos 20 millones de casos globales de la enfermedad y 9,7 millones de muertes. [2] (*Ver figura 7 y 8 en anexos)*

1.2 Cáncer de mama

El cáncer de mama es la neoplasia más prevalente en la población femenina y es la principal causa de fallecimiento por cáncer en la mujer. Según la OMS en 2020, el cáncer de mama fue la neoplasia más diagnosticada en el mundo con más de 2,26 millones de nuevos casos. La incidencia aumentó a más de 2,31 millones de casos en 2022, pero esta neoplasia pasó a un segundo lugar por detrás del cáncer de pulmón [3]. Un nuevo análisis basado en datos de 50 países realizado por la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés), estimó que 1 de cada 20 mujeres será diagnosticada de cáncer de mama. Asimismo, los datos reportan que aproximadamente para 2050 habrá 3,2 millones de nuevos casos y 1,1 millones de muertes relacionadas por año.

La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) afirma que la incidencia del cáncer de mama es mayor en mujeres >50 años, aunque un 10% de los casos se diagnostican antes. Por ello, el cribado comienza a esta edad, empleando la mamografía como prueba *gold standard.* Esta técnica, ha logrado disminuir las tasas de mortalidad al mejorar el pronóstico de estas pacientes y conseguir un diagnóstico precoz [4].

Se estima que un 5-10% de los cánceres de mama son hereditarios, siendo debidos a mutaciones en los genes BRCA 1 y 2 en el 20-25% de los casos. La probabilidad de que una mujer desarrolle un cáncer de mama presentando estas mutaciones es del 57% a los 70 años, por ello, es imprescindible realizar un análisis genético en casos de alto riesgo [4]. Asimismo, el desarrollo de nuevas técnicas de investigación ha permitido clasificar el cáncer de mama a nivel molecular en base a determinados marcadores: Ki-67, HER-2 y los receptores de estrógenos y progesterona. De esta manera, se distinguen 4 tipos diferentes: Luminal A (de mejor pronóstico), luminal B, HER 2 y Triple negativo o Basal Like (peor pronóstico) [4].

Subtipo molecular	Surrogado inmunohistoquímico	Características
Luminal A	Luminal A	• RE positivo • HER2 negativo • Ki 67 bajo • RP alto • Plataforma molecular de bajo riesgo (si está disponible)
Luminal B	Luminal B (HER 2 negativo)	• RE positivo • HER2 negativo • Ki 67 alto o RP bajo • Plataforma molecular de alto riego (si está disponible)
	Luminal B (HER 2 positivo)	• RE positivo • HER2 positivo • Cualquier Ki 67 • Cualquier RP
HER 2 enriched	HER 2 positivo (no luminal)	• HER 2 positivo • RE y RP negativos
Basal like	Triple negativo (ductal)	• HER 2 negativo • RE y RP negativos

Figura 1. Tabla resumen de los diferentes tipos moleculares del cáncer de mama. Fuente: Sociedad Española de Oncología Médica. Cáncer de mama [Internet]. Madrid: SEOM.

1.3 Abordaje radioterápico del cáncer

Los progresos en la investigación biomédica han impulsado un enfoque multidisciplinario en el abordaje del cáncer, combinando cirugía, quimioterapia, inmunoterapia y radioterapia. La radioterapia (RT) es uno de los pilares fundamentales en el tratamiento del cáncer tanto con fines curativos como paliativos, basada en la administración de radiación ionizante para destruir las células tumorales al dañar el ADN destruyendo la estructura de doble hélice. La RT tiene múltiples formas en sí misma; desde la radioterapia de haces externos (EBRT en inglés), hasta la braquiterapia y la terapia con radioisótopos [5]. Pese a su eficacia y versatilidad, la radioterapia se ha encontrado con numerosas barreras y limitaciones que han impulsado la búsqueda de nuevas técnicas que puedan contribuir en mayor medida al tratamiento oncológico integral.

1.4 Origen de la Radioterapia intraoperatoria

En 1909 surge el concepto inicial de la RIO, de la mano de Carl Beck, quien intentó tratar a pacientes con cáncer gástrico y de colon aplicando radiación directamente sobre el tumor durante la intervención quirúrgica sin éxito alguno debido a las limitaciones tecnológicas de la época. Por tanto, se puede decir, que la práctica moderna se remonta a la década de 1970 a 1980 impulsada por estudios pioneros del Dr. Abe y el Dr. Takahashi en la Universidad de Kyoto empleando aceleradores lineales (linac). Posteriormente, la RIO comenzó a adoptarse progresivamente en Estados Unidos y Europa en los años 70 y 80 [6]. En la actualidad, la RIO se utiliza en el tratamiento de cáncer de mama en 23 hospitales españoles, entre los que se encuentra el Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) en Oviedo [7].

1.5 Principios de la Radioterapia Intraoperatoria (RIO)

La RIO es una modalidad que permite administrar una dosis única y precisa de radiación directamente sobre el área de mayor riesgo de recurrencia durante la intervención quirúrgica [8], contrario a la radioterapia convencional, excluyendo tejidos contiguos más sensibles a la radiación mediante protección directa de los órganos fijos o movilización quirúrgica de las estructuras móviles [9]. De esta manera, la dosis administrada se ve limitada por aquellos órganos o tejidos que no pueden ser desplazados durante el acto quirúrgico.

Asimismo, la RIO ofrece un enfoque más personalizado y potencialmente más eficaz al permitir ajustar las dosis de radiación según las características específicas de cada paciente y tumor. En tumores recurrentes, la RIO proporciona una nueva irradiación al paciente, en casos en los que la radioterapia convencional no es posible [10]. Además, otra de sus ventajas es la optimización del tiempo al reducir la necesidad de tratamientos prolongados. De esta manera, se consigue mejorar la comodidad del paciente y evitar las múltiples visitas al hospital, lo que mejora la calidad de vida y una recuperación temprana [8].

Esta técnica ha demostrado ser particularmente beneficiosa en el tratamiento de ciertos tipos de cáncer, como el de mama, tumores cerebrales y sarcomas, donde la precisión y la reducción de la irradiación a estructuras críticas son fundamentales [9]. Igualmente, estudios recientes respaldan los grandes beneficios radiobiológicos que presenta la RIO, así como las nuevas perspectivas de investigación sobre su capacidad no sólo para dañar el ADN y eliminar las células cancerosas, sino para inducir cambios biológicos que podrían inhibir el crecimiento tumoral de manera sostenida al ejercer sus

efectos sobre el microambiente tumoral (TME, por sus siglas en inglés). El TME, lo componen una serie de interacciones complejas entre las distintas células tumorales, del estroma e inmunitarias; que ya sea mediante contacto directo o a través de la secreción de numerosos factores pueden influir en gran medida en el entorno metabólico y químico del tumor. De esta manera, puede actuar sobre los procesos de angiogénesis, modificar el metabolismo de la glucosa para inhibir la proliferación de las células que puedan permanecer residuales, alterar la composición del líquido de la herida posquirúrgica y así disminuir su capacidad de proliferación y migración de las células tumorales residuales al afectar la expresión de los miARN, y, por último, eliminar la transición epitelio-mesénquima para inducir un efecto espectador. El denominado "efecto espectador" (bystander effect) consiste en el daño que genera la radiación ionizante de manera indirecta sobre las células adyacentes a la zona irradiada a través de las uniones comunicantes entre células y las diferentes citocinas liberadas [8]. Además, otro de los efectos biológicos que la RIO ejerce sobre el microambiente tumoral incluye una activación del sistema inmune, no sólo en el lecho tumoral sino también en zonas que no fueron irradiadas y en metástasis a distancia. Esto es lo que se denomina "Efecto abscopal", y consiste en la actuación de la RIO como una vacuna que estimula la respuesta inmunitaria y protege de la progresión tumoral en áreas diferentes del tumor primario [11] (*Ver figura 9 en anexos*).

La RIO se enfrenta a diversos desafíos y limitaciones a pesar de ser considerada una herramienta poderosa en el arsenal terapéutico contra el cáncer, y requiere para su administración de equipos especializados y formación adecuada del personal médico, lo que provoca que su disponibilidad y acceso sea limitada [9].

Además, existe gran variabilidad en la aplicación de esta técnica, lo que dificulta la creación de protocolos estandarizados y guías clínicas que optimicen su uso [8]. Por otra parte, existen limitaciones en la selección de pacientes teniendo en cuenta el tipo y estadio del tumor, su localización.

A pesar de que las investigaciones recientes han mostrado resultados alentadores, la RIO es un método relativamente reciente, que requiere de un mayor número de estudios a largo plazo para consolidar el rol de la RIO como futuro instrumento terapéutico. En vista de la cantidad de evidencia que respalda su beneficio a corto plazo, además de ser una de las indicaciones de la radioterapia intraoperatoria en el HUCA, se ha seleccionado este tipo de tumor como base para el TFG.

2. Objetivos

2.1 Objetivo Principal

Analizar la efectividad de la RIO en comparación a la radioterapia externa en pacientes con cáncer de mama tras cirugía conservadora.

2.2 Objetivos Secundarios.

1. Revisar el impacto de la RIO sobre el microambiente tumoral en el cáncer de mama.
2. Identificar qué perfil de pacientes podrían beneficiarse más de esta técnica.
3. Identificar las ventajas y desventajas de la radioterapia intraoperatoria.
4. Revisar la evidencia científica actual para comparar otras características entre la RIO y la RTE como son la toxicidad, la calidad de vida y la estética.

3. Material y métodos

Este TFG está basado en una revisión bibliográfica en la que se emplearon como bases de datos biomédicas PubMed, Cochrane y Scopus. Se establecieron unos criterios de selección específicos:

- **Criterios de inclusión:** estudios observacionales, ensayos clínicos y ensayos clínicos aleatorizados publicados entre 2010 y 2025, en inglés o español centrados en el uso de la RIO en el tratamiento del cáncer de mama con cirugía conservadora.
- **Criterios de exclusión:** estudios previos a 2010, investigaciones preclínicas, estudios sin grupo de comparación, estudios diferentes al cáncer de mama, que emplean una técnica quirúrgica diferente o en edad pediátrica.

Con la finalidad de realizar una búsqueda dirigida se empleó como término clave: *breast cancer intraoperation radioteraphy.* Se identificaron un total de 105 artículos iniciales que, tras la evaluación de títulos, resúmenes y el análisis de los textos completos se obtuvieron finalmente 5 estudios que cumplían los criterios expuestos previamente.

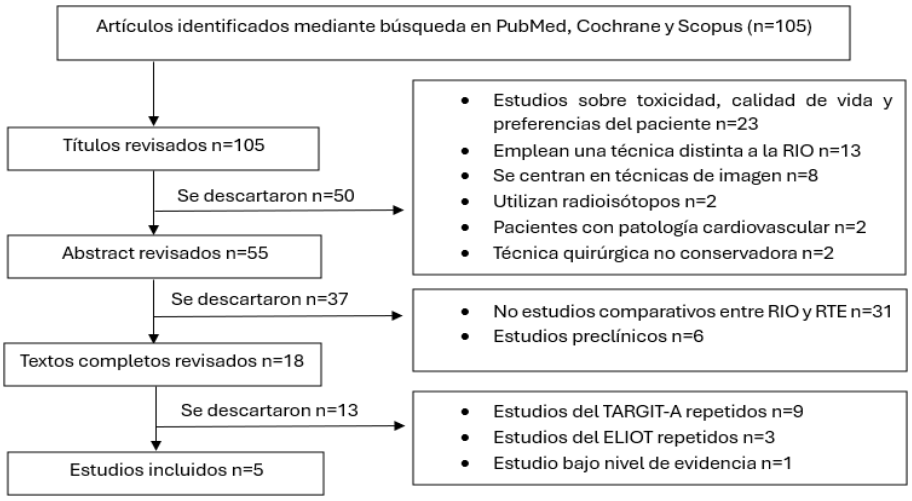


Figura 2. Diagrama de flujo con los criterios de selección de artículos

4. Resultados

4.1 Ensayo TARGIT-A (Vaidya et al., 2020) [11,12]

El TARGIT-A es un ensayo clínico aleatorizado de fase III prospectivo, internacional (33 centros en 11 países), multicéntrico y abierto que fue diseñado como un ensayo de no inferioridad, con un límite de no inferioridad de 2.5%. El objetivo del estudio consistía en evaluar si la eficacia de la radioterapia intraoperatoria dirigida adaptada al riesgo (TARGIT) no era significativamente menor al tratamiento con radioterapia externa convencional (EBRT, por sus siglas en inglés) en el cáncer de mama temprano apto para cirugía conservadora. Las mujeres seleccionadas debían tener > 45 años, presentar cáncer de mama ductal invasivo unifocal estadio cT1 O cT2 (<3.5cm), cN0-N1 y M0 mediante diagnóstico con biopsia y confirmar su disponibilidad en los 10 años siguientes para la realización de un seguimiento basado en exámenes clínicos cada 6 meses los primeros 5 años, y cada año durante los restantes junto con mamografías periódicas. El seguimiento observado fue similar al esperado para cada brazo de tratamiento, no habiendo diferencias significativas en la duración entre ambas técnicas [11].

Entre marzo del 2000 y junio del 2012, se reclutaron 2298 pacientes, de las cuales 1140 pacientes fueron tratadas con TARGIT-IORT y 1158 con EBRT. La radioterapia intraoperatoria empleó el dispositivo Intrabeam de Zeiss (rayos X de 50 kV) para administrar una dosis de 20 Gy sobre la superficie del lecho quirúrgico y 5-7 Gy a 1 cm de profundidad. El tratamiento estándar con EBRT consistía en una irradiación total de la mama durante 3 a 6 semanas. No se excluyeron a pacientes con características anatomopatológicas de mayor riesgo, lo que permitió un análisis por subgrupos y

realizar una adaptación al riesgo, es decir, en estos casos se administraba EBRT complementaria al refuerzo con TARGIT-IORT [11].

En el diagrama CONSORT (*Ver figura 10 en anexos*) podemos observar que solamente 1027 de 1140 pacientes recibieron el tratamiento asignado con TARGIT y 65 de 1140 de las asignadas a este brazo de tratamiento recibieron finalmente EBRT. De la misma forma, 1065 de 1158 pacientes se les administró EBRT como se les había asignado previamente, mientras que 22 de ellas fueron tratadas con TARGIT-IORT. De las 1140 pacientes pertenecientes al brazo experimental de TARGIT, 241 recibieron EBRT complementaria. El número de abandonos en el grupo de TARGIT fue de 9/1140, mientras que el número ascendía a 28/1158 en la cohorte EBRT, siendo la diferencia estadísticamente significativa. (p=0.002) [11]

Los resultados a 5 años de seguimiento mostraron recidiva tumoral en 24/1140 pacientes del grupo TARGIT-IORT y 11/1158 en el grupo EBRT. El análisis estadístico por intención de tratar (HR 1.16 IC 90 0.32 to 1.99) (*Ver figura 11 en anexos*), junto con las curvas de Kaplan-Meier, aseguró la no inferioridad del TARGIT-IORT en cuanto al control local. Al observar que la mayoría de las recidivas locales ocurrieron en el cuadrante índice, posiblemente debido a la activación del microambiente tumoral en la herida quirúrgica, se estableció la hipótesis de que TARGIT-IORT podría contrarrestar este efecto promotor. A pesar de presentar una mayor tasa de recurrencias, se registró una menor mortalidad a los 5 años en el grupo TARGIT-IORT (42 frente a 56 en EBRT). La mortalidad global fue de 241 pacientes: 110 pertenecientes al brazo experimental TARGIT-IORT y 131 al de EBRT. La mortalidad por cáncer de mama fue similar en ambos brazos de tratamiento (65 en TARGIT frente a 57 en EBRT) [11]. Sin embargo, la

mortalidad por causas no relacionadas con el cáncer de mama fue menor en el grupo TARGIT en comparación a EBRT (45 frente a 74; HR 0.59, IC 95% 0.40-0.86, p=0.005). De estas 45 pacientes del grupo TARGIT-IORT, 6 de las 241 que recibieron EBRT complementaria murieron, frente a 39 de las 899 que no recibieron EBRT adicional *(Ver figura 12 en anexos)* [11].

La nueva actualización del estudio TARGIT-IORT 2021 analizó la mortalidad no oncológica, atribuyendo el 79% de la diferencia entre grupos a causas pulmonares, cardiovasculares y otros tumores. Se observó que factores de riesgo como el IMC y la edad estaban igualmente distribuidos entre grupos, incluso también en los subgrupos según la administración de EBRT complementaria. Los resultados mostraron una menor mortalidad de este tipo en pacientes con TARGIT-IORT + EBRT (n=241) en comparación a EBRT sola (HR 0,38 95 % CI 0,17–0,88 p = 0,009), así como también en las pacientes que recibieron tratamiento exclusivo con TARGIT-IORT dentro del grupo que no recibió EBRT complementaria (n=899) (HR 0,65 95 % CI 0,44–0,96 p = 0,0265). Esto sugiere que la toxicidad sistémica de la EBRT podría aumentar la mortalidad por causas no relacionadas con el cáncer de mama, mientras que la TARGIT-IORT podría inducir un efecto abscopal sobre la respuesta inmunitaria generando un efecto protector sobre el organismo [12].

Durante el seguimiento a largo plazo (mediana de 8.6 años), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a: supervivencia libre de recurrencia local invasiva (p=0.70), supervivencia libre de mastectomía (p=0.74), supervivencia libre de enfermedad distante (p=0.30), supervivencia global (p=0.13), mortalidad por cáncer de mama (p=0.54) y supervivencia libre de recurrencia local

(p=0.28). Este último parámetro también se analizó en base al tratamiento administrado (por protocolo), no obteniendo diferencias entre el grupo TARGIT-IORT+EBRT (n=241) y EBRT exclusiva (n=1065) (p=0.24) y TARGIT-IORT (n=786) en contraposición a EBRT (n=1065) (p=0.11). Los resultados obtenidos se encuentran ilustrados mediante las curvas de Kaplan-Meier hasta un seguimiento de 12 años tras el tratamiento, donde se puede apreciar que no existen diferencias entre ambos brazos de tratamiento para los valores estudiados (*Ver figura 13 en anexos*) [11].

En el estudio del TARGIT-2021, se estudió el impacto pronóstico asociado a la recurrencia local en ambos brazos experimentales. Se observó mediante las curvas de Kaplan-Meier (*Ver figura 14 en anexos*) que las recurrencias locales en el grupo EBRT se relacionaban con mayor riesgo de enfermedad a distancia, mortalidad por cáncer de mama y mortalidad global. Así, en los primeros 5 años solamente fallecieron 3/24 pacientes que sufrieron una recidiva local en el grupo TARGIT; mientras que en el de EBRT la cifra asciende a 7/11. Asimismo, se calculó la supervivencia media tras el diagnóstico de recidiva tumoral, con una diferencia de 8.7 años en el grupo TARGIT-IORT frente a 6.1 años en el grupo EBRT. Se estableció la hipótesis de que la TARGIT-IORT al ejercer un impacto positivo sobre el microambiente tumoral, muchas de las recidivas podrían ser nuevos tumores de buen pronóstico que pueden abordarse de manera efectiva y precoz [12].

Además, la nueva versión de 2021 realizó un análisis en cuanto a supervivencia libre de recurrencia por subgrupos (*Ver figura 15 en anexos*), formando un brazo experimental de “bajo riesgo” (<2cm, <grado 3, receptores de estrógenos negativos) de 1468 pacientes y otro de “no de bajo riesgo” de 830 pacientes. Se determinó que no

había diferencias significativas tanto en el subgrupo de “bajo riesgo” (p = 0,74) como en el de “no bajo riesgo” (p = 0,1715), incluso tras excluir a las pacientes que habían recibido EBRT complementaria. Se obtuvieron los mismos datos no concluyentes en el análisis tanto por intención de tratar como excluyendo la EBRT complementaria en el subgrupo de “alto riesgo” (Triple negativo) y en aquellas pacientes HER2 negativas con receptores de estrógenos o progesterona negativos. No obstante, sí se observaron diferencias significativas en la supervivencia global a los 12 años en el subgrupo de bajo riesgo (HR 0,65; IC 95 %: 0,44–0,96; p = 0,030) y en tumores grado 1 o 2 tratados con TARGIT-IORT (*Ver figura 16 en anexos*) (HR 0,72; IC 95 %: 0,53–0,98; p = 0,036) [12].

Aunque los hallazgos mostraron la no inferioridad del TARGIT-IORT en comparación con la EBRT, este nuevo método ofrecía múltiples ventajas: mejoras en la calidad de vida vinculada a la mama y dolor mamario gracias a menos efectos adversos derivados de las dosis de radiación, un resultado estético más favorable y una disminución en la mortalidad no asociada al cáncer. Además, este método permitió que 4⁄5 de las mujeres evitaran la EBRT adicional y las numerosas visitas al hospital, facilitando la conservación mamaria sin necesidad de recurrir a la mastectomía. Tras la realización del ensayo, muchas participantes afirmaron la preferencia de IORT, incluso asumiendo mayor riesgo de recurrencia debido a sus numerosas ventajas.

FORTALEZAS	DEBILIDADES
Simulación de la práctica clínica real, siendo los resultados más aplicables en la práctica médica	Posible sesgo de identificación y sobrediagnóstico con mamografías en el grupo TARGIT
Entorno internacional (30 centros en 11 países)	Algunos críticos consideran que los criterios de inclusión eran muy poco específicos.
Aleatorización durante 12 años junto con un seguimiento estrecho de las pacientes a largo plazo mayor que en otros estudios	No fue posible especificar de manera clara la causa de la muerte en todas las mujeres.
El tamaño muestral (n=2298), la longevidad del estudio y los extensos criterios de inclusión lo convierten en uno de los más grandes y confiables del campo.	No fue posible recopilar todos los factores de riesgo asociados a mortalidad no relacionada con el cáncer de mama.
Equipo multidisciplinario con numerosos profesionales sanitarios, economistas de la salud y gestores de ensayos clínicos.	El Intrabeam empleado no es universal, siendo difícil reproducir los resultados en otro contexto y circunstancias.

Figura 3. Fortalezas y debilidades del estudio TARGIT-A

4.2 Estudio ELIOT (Orecchia et al., 2021) [13]

El estudio fue realizado en el Instituto Europeo de Oncología de Milán con el objetivo de demostrar que la tasa de recurrencia local a los 5 años en pacientes tratadas con RIO con electrones (ELIOT) no era significativamente mayor que en aquellas tratadas con radioterapia externa convencional (RTE). Se incluyeron mujeres entre 48 y 75 años, con carcinoma de mama menor de 25 mm diagnosticado por ecografía, sin afectación ganglionar y aptas para cirugía conservadora. Tras aplicar los criterios de exclusión, se obtuvo una cohorte de 1186 mujeres, de las cuales 601 recibieron RTE y 585 ELIOT. Las pacientes del grupo RTE recibieron 25 fracciones de 2 Gy (dosis total de 50 Gy) durante seis semanas, seguidas de una dosis de refuerzo de 10 Gy en el lecho tumoral. El grupo ELIOT, recibió una dosis única de 21 Gy de manera intraoperatoria mediante los

aceleradores lineales, NOVAC 7 y Liac. Se permitía el uso de quimioterapia concomitante, pero restringida a un régimen de ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo. El seguimiento consistió en revisiones a los 3 meses de la cirugía, posteriormente cada 6 meses durante 5 años y después cada 8 meses con mamografía anuales y otras pruebas complementarias durante los primeros 5 años.

Se trazaron las curvas de supervivencia usando el método Kaplan-Meier y se usó la prueba de log-rank para evaluar la diferencia de supervivencia entre los dos grupos. La incidencia acumulada de eventos y la supervivencia global se presentaron a los 5, 10 y 15 años de seguimiento. Después de un seguimiento medio de 12 años, la aparición de recidivas locales fue significativamente mayor en el grupo ELIOT con 70 casos (11%) que en las del grupo RTE con 16 casos (2%) [HR 4,62 IC 95% 2,68–7,95, p<0,0001] (*Ver figura 17 y 18 en anexos*). En el grupo ELIOT, 35 pacientes con recidiva local fueron intervenidas de forma conservadora y 24 mediante mastectomía total. En el grupo RTE, 8 pacientes recibieron tumorectomía y 5 mastectomía.

La supervivencia global en el grupo ELIOT fue del 96,8% a 5 años, 90,7% a 10 años y 83,4% a 15 años, mientras que en el grupo RTE fue del 96,8%, 92,7% y 82,4%, respectivamente (*Ver figura 19 en anexos*). No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a las muertes por causas ajenas al propio cáncer de mama, muertes por cáncer de mama (*Ver figura 20 en anexos*) aparición de tumor contralateral y desarrollo de metástasis o tumor primario en otras localizaciones. Sin embargo, se observó una mayor tasa de extensión a ganglios linfáticos en el grupo ELIOT, posiblemente por la falta de irradiación en los primeros niveles ganglionares axilares (*Ver figura 17 en anexos*).

El ensayo establece que un tamaño tumoral >2 cm, la presencia de cuatro o más ganglios axilares positivos, un grado 3, un índice de proliferación (Ki-67) >20%, y un subtipo luminal B o triple negativo se asocia con un riesgo significativamente mayor de recaída local. Por el contrario, se identifica un grupo selectivo de pacientes (10.8%): tumores pequeños (<1cm), bien diferenciados, de subtipo luminal A y un Ki-67 < 14%; que presentan un riesgo muy bajo de desarrollar recidivas locales. El estudio concluye que la modalidad ELIOT es una excelente opción terapéutica, aunque el tratamiento intraoperatorio debe ser ofrecido a pacientes completamente informadas y previamente seleccionadas.

FORTALEZAS	**DEBILIDADES**
Diseño aleatorizado en fase III que aumenta la validez interna del estudio.	Criterios de selección amplios
Seguimiento prolongado (media de 12 años)	Estudio monocéntrico y abierto, pudiendo existir sesgos
Gran tamaño muestral (n=1186)	No se evaluó toxicidad a largo plazo

Figura 4. Fortalezas y limitaciones del estudio.

4.3 Estudio iraní (Hashemi et al., 2021) [14]

El estudio fue realizado bajo la supervisión del Centro de investigación del cáncer de la Universidad de Ciencias Médicas Shahid Beheshti en Irán entre 2013 y 2019. Las pacientes incluidas en el ensayo debían tener >45 años y presentar un tumor único en estadio temprano (<3cm), afectación ganglionar N0- N1, sin metástasis a distancia y ser aptas para cirugía conservadora. Tras la tumorectomía los márgenes debían ser negativos y la paciente no podía haber recibido tratamiento neoadyuvante. Tras establecer estos criterios de inclusión, 2022 pacientes fueron seleccionadas y se formaron 3 cohortes: 657 pacientes (grupo control) recibieron RTE con dosis de 45-50 Gy en 25 fracciones más un boost de 10 Gy en 5 fracciones, 1075 pacientes recibieron RIO electrones (6-12 MeV) con el acelerador lineal LIAC con dosis total de 21 Gy y 375 pacientes recibieron RIO rayos X (50Kv) con el Intrabeam de Zeiss con dosis radical de 20 Gy.

A los 5 años de seguimiento, la supervivencia libre de enfermedad presentó mejores resultados en el grupo de RIO electrones (92.3%) frente a RTE (91.3%) y RIO rayos X (89.5%), siendo la diferencia con esta última estadísticamente significativa (p = 0.037) (*Ver figura 21 en anexos*). En cambio, no se observaron diferencias (p>0.05) en el análisis de la supervivencia global (95,1 % RTE, 97,5 % electrones, 97,2 % rayos X (*Ver figura 22 en anexos*). La tasa de recurrencia local fue similar en los tres brazos de tratamiento: 2,7% en el grupo RTE, 2,4% con RIO electrones y 2,1% para rayos X. Las metástasis óseas fueron menos frecuentes en el grupo tratado con RIO de electrones (0.8%) frente a RTE (2.3%) o RIO con rayos X (3.5%). En cuanto a metástasis a otras regiones, no se observaron apenas diferencias entre los tres grupos, con porcentajes

que oscilaban entre 2.8% y 3.7%. La mortalidad global fue comparable en todos los brazos: 2,9% para RTE, 2% para electrones y 2,1% para rayos X, no hallándose diferencias significativas. Los hallazgos determinaron que los pacientes en estadio 1 y 2 tuvieron una tasa de recurrencia más baja en comparación con los de estadio 3 (HR: 0.32, 95% CI: 0.15–0.66, y HR: 0.42, 95% CI: 0.28–0.64; p = 0.002). Los mismos resultados se obtuvieron comparando los tumores grado 2 con los de grado 3 (HR: 0.57, 95% CI: 0.38–0.86; p = 0.008). De esta manera, tumores de ≤2.5 cm mostraron una tasa de recurrencia más baja en comparación con aquellos >3 cm (HR: 0.58, 95% CI: 0.36–0.92; p = 0.021). Asimismo, se observó que los receptores hormonales positivos se asociaban a menor número de recurrencias (HR: 0.61, 95% CI: 0.38–0.97; p = 0.04).

El estudio concluye que la RIO utilizada como dosis de refuerzo no es inferior a la RTE en términos de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. Sin embargo, otros factores tienen que ser tomados en cuenta a la hora de elegir cada tratamiento, como el estadio tumoral, el tamaño, el grado y la presencia o no de receptores hormonales, ya que estos sí que tienen un impacto importante en la posibilidad de presentar recurrencias más adelante.

FORTALEZAS	DEBILIDADES
Tamaño muestral adecuado (n=2022)	Diseño no aleatorizado que puede derivar en sesgos de selección o confusión.
Compara tres modalidades diferentes de tratamiento y dos tecnologías distintas (LIAC e Intrabeam)	Los tamaños muestrales de cada grupo son desiguales.
Análisis de múltiples factores asociados (edad, tamaño tumoral, grado histológico, receptores hormonales, etc)	Seguimiento limitado a 5 años sin datos sobre calidad de vida, efectos secundarios o toxicidad.

Figura 5. Fortalezas y limitaciones del estudio

4.5 Estudio italiano (Ciabattoni et al., 2021) [15]

Fue un estudio aleatorizado de fase III monocéntrico basado en un ensayo de no inferioridad sobre RIO con electrones (dosis de 10 Gy) frente a un refuerzo RTE (5 x 2 Gy) en pacientes con cáncer de mama en estadio temprano que previamente habían recibido irradiación externa completa (50 Gy) entre 1999 y 2004. Los criterios de selección incluían: edad de 18 a 75 años, carcinoma invasivo de mama confirmado por histología o citología apto para tumorectomía sin tratamiento neoadyuvante previo, estadio cT1–cT2, cN0–N1 y M0 y estado funcional ECOG < 2. Finalmente, 245 pacientes formaron parte del estudio (133 grupo RIO y 112 RTE) durante un seguimiento de 12 años.

Durante el seguimiento a largo plazo, se realizaron las curvas de Kaplan-Meier para recidiva en la propia mama, recurrencia fuera del área irradiada inicialmente, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global (*Ver figura 23 en anexos*) se registraron 38 recurrencias intramamarias. Tanto en el grupo de RIO como en el de RTE hubo 19 recidivas (15,2% y 17,3%, respectivamente), con 4 casos (3,2%) en el lecho tumoral en RIO y 5 (4,5%) en RTE. Observaron que las recurrencias en el grupo de RIO aparecieron tras 100 meses de seguimiento, mientras que en RTE el tiempo medio fue de 55.2 meses. El análisis estadístico del riesgo acumulado de recidiva local y recurrencias en áreas diferentes al del tumor primario no estableció diferencias significativas a los 5 y 10 años del tratamiento ($p>0.05$).

Tras el tratamiento con RIO, las tasas de supervivencia libre de enfermedad a los 5 y 10 años fueron del 91.4% y 84% en el grupo RIO y de 90.6% y 80.9% en el grupo RTE

(p = 0.529). En cuanto a la supervivencia global con RIO a los 5 y 10 años fueron del 94.5% y 91.6%, mientras que en el grupo de RTE fueron del 99% y 94.3% (p = 0.377).

La toxicidad se evaluó tras finalizar el tratamiento y durante el seguimiento mediante la escala de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC). Se registraron 12 casos de seroma postquirúrgico (7 en RIO y 5 en RTE) y 7 complicaciones de cicatrización (3 en RIO y 4 en RTE) como reacciones agudas. Sin embargo, no se observó toxicidad tardía en el grupo de RIO. El resultado estético se evaluó objetivamente por el mismo médico, basado en cinco parámetros (hiperpigmentación, telangiectasias, cicatriz hipertrófica, asimetría del perfil y diferencia en consistencia). En general, fueron calificados como excelentes o buenos siendo significativamente mejores en el brazo de la RIO en comparación con la RTE (*Ver figura 24 en anexos*).

A pesar de que los análisis no son estadísticamente significativos, el estudio establece que el uso de RIO como refuerzo permite la visualización directa del área a tratar, minimizando la posibilidad de errores geográficos, además confirma la isoeficacia oncológica del refuerzo con RIO frente al refuerzo con RTE, al tiempo que logran mejores resultados estéticos y se retrasa el tiempo de recidiva tanto locales como fuera de la mama.

FORTALEZAS	DEBILIDADES
Diseño aleatorizado en fase III que proporciona alto nivel de evidencia y reduce sesgo de selección.	Tamaño muestral limitado (n=245)
Seguimiento prolongado durante 12 años	Ausencia de análisis de la calidad de vida
Evaluación de los resultados estéticos.	Posible sesgo del observador en la evaluación estética
Evaluación de técnicas de refuerzo radioterápico con criterios de inclusión bien definidos.	No mide la actuación en monoterapia de ambos brazos de tratamiento.

Figura 6. Fortalezas y limitaciones del estudio.

5. Discusión

La radioterapia post cirugía conservadora de mama ha demostrado ser un abordaje terapéutico eficaz en la reducción del riesgo de recurrencia local a corto y largo plazo. Habitualmente, el estándar consiste en sesiones diarias de radioterapia externa (RTE), sin embargo, la técnica de radioterapia intraoperatoria (RIO), que se administra durante la propia intervención quirúrgica, se ha posicionado como una alternativa potencial con el objetivo de reducir el tiempo de tratamiento y evitar la irradiación de tejidos sanos circundantes. A pesar de sus posibles ventajas, la comparación entre RIO y RTE en cuanto a eficacia y recurrencia local sigue siendo objeto de debate y de múltiples estudios clínicos.

Los estudios concluyen que la RIO presenta una tasa de recurrencia local ligeramente superior al grupo tratado con RTE, pero dentro de unos rangos clínicamente aceptables en pacientes seleccionadas adecuadamente: >45 años, tumores pequeños, márgenes quirúrgicos claros, sin afectación ganglionar o metástasis a distancia y sin factores de riesgo adicionales que pudieran predisponer a una recurrencia más agresiva.

Este hallazgo puede atribuirse a varios factores, entre los que se incluyen la dosificación de la radioterapia, la distribución del haz de radiación y la capacidad de RIO para dirigir la radiación de manera precisa al lecho tumoral. Sin embargo, hay estudios que reportan el uso de radioterapia intraoperatoria de electrones como un tratamiento eficaz y bien tolerado [Soteldo et al.16].

Se sugiere, además, que la RIO no es inferior a la RTE en términos de supervivencia global o control locorregional. Sin embargo, existen diferencias entre los distintos enfoques de tratamiento, ya que la RIO al administrarse como una única dosis durante la cirugía podría presentar menos eficacia a la hora de erradicar pequeñas células tumorales remanentes en el lecho quirúrgico en comparación a la RTE, que permite una distribución más amplia de la dosis total de irradiación.

Una ventaja notable de la RIO es la comodidad que otorga al paciente. Al administrarse durante la cirugía, se elimina la necesidad de múltiples visitas a un centro de radioterapia, lo que logra mejorar la adherencia al tratamiento y reducir los costos asociados. Además, la irradiación de tejidos sanos circundantes es menor debido a la precisión propia que ofrece la RIO, y las complicaciones relacionadas a IORT fueron documentadas, siendo las tasas de complicaciones comparables a las publicadas en el ensayo TARGIT-A [Vildoza et al 17].

La selección adecuada de pacientes es un factor crucial para el éxito de la RIO. En general, se considera que esta debe ser aplicada en pacientes con tumores pequeños (menos de 2-3 cm), bordes quirúrgicos libres y sin afectación ganglionar. Este perfil de paciente es importante, ya que la radioterapia intraoperatoria podría no ser eficaz para aquellos con tumores de mayor tamaño, afectación ganglionar o tipos moleculares más

agresivos, donde la radioterapia externa podría ofrecer un mayor beneficio. Además, la RIO puede estar asociada con una mayor incidencia de efectos secundarios a corto plazo, como fibrosis, seroma y cambios en la piel, aunque estos suelen ser menos graves en comparación con los observados con la RTE. Sin embargo, la necesidad de un seguimiento continuo y la evaluación de la toxicidad a largo plazo de la RIO es un área que sigue siendo investigada.

6. Conclusiones

1. La comparación entre radioterapia intraoperatoria y radioterapia externa en pacientes con cáncer de mama sometidas a cirugía conservadora de mama ha demostrado un impacto positivo para la vida de las pacientes.
2. El perfil de los pacientes se resume en: carcinoma < 25 mm por ecografía, con afectación ganglionar N0-N1, sin metástasis, con histología tumoral de bajo grado, sin radioterapia mamaria previa y aptas para cirugía conservadora de mama.
3. En cuanto a las ventajas podemos afirmar que mejora la adherencia al tratamiento y disminuye los costos hospitalarios, además es una técnica preferida en general por las pacientes, puesto que disminuye las veces que deben acudir al hospital a tratamiento; los resultados estéticos son mucho mejores que comparado con la RTE y tienen menos efectos secundarios en la piel y zonas circundantes a la herida quirúrgica. Como desventajas, requiere equipos y personal especializados, existe variabilidad en la aplicación de esta técnica, dificulta la creación de protocolos estandarizados y guías clínicas que optimicen

su uso, y la selección de los pacientes es limitada en cuanto al tipo y estadio del tumor, su localización y estado general del paciente.

4. Por último, que, en términos generales, la RIO es una modalidad de tratamiento no inferior a la RTE, especialmente en pacientes seleccionadas adecuadamente, la diferencia en la supervivencia tanto global como libre de enfermedad no es significativa, y a pesar de tener una mayor tasa de recurrencias locales en el grupo tratado con RIO, los estudios concluyen que no tampoco existe una diferencia significativa entre ambos enfoques de tratamiento.

7. Referencias bibliográficas

1. Brown JS, Amend SR, Austin RH, et al. Updating the Definition of Cancer. Molecular Cancer Research : MCR. 2023;21(11):1142-1147. doi:10.1158/1541-7786.MCR-23-0411. [Citado 27 nov 2024] Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37409952/
2. World Health Organization (WHO). Cancer today [Internet]. Ginebra: OMS; 2024 [citado 27 nov 2024]. Disponible en: https://www.who.int.
3. International Agency for Research on Cancer. Breast cancer cases and deaths are projected to rise globally [Internet]. Lyon: IARC; 2025 Feb 24. Disponible en: https://www.iarc.who.int/wp-content/uploads/2025/02/pr361_E.pdf
4. Sociedad Española de Oncología Médica. Cáncer de mama [Internet]. Madrid: SEOM; [fecha de consulta: 11 de marzo de 2025]. Disponible en: https://seom.org/125-Informaci%C3%B3n%20al%20P%C3%BAblico%20-%20Patolog%C3%ADas/cancer-de-mama
5. Timur Mitin, MD, PhD. Radiation therapy techniques in cancer treatment. Última actualización: Mar 16, 2023. [Citado 23 enero 2025]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/radiation-therapy-techniques-in-cancer-treatment?search=radiotherapy%20modalities&source=search_result&selectedTitle=2%7E150&usage_type=default&display_rank=2#
6. Beddar AS, Biggs PJ, Chang S, Ezzell GA, Faddegon BA, Hensley FW, Mills MD. Intraoperative radiation therapy using mobile electron linear accelerators: report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 72. Med Phys. 2006 May;33(5):1476-89. doi: 10.1118/1.2194447. PMID: 16752582. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16752582/
7. Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESPM). Resultados del Consenso de Radioterapia Intraoperatoria en Cáncer de Mama. 2023. Disponible en: https://sespm.es/wp-content/uploads/2023/06/Resultados-Consenso-de-Radioterapia-Para-web-1.pdf. Accedido el 15 de marzo de 2025.
8. Yang Y, Hou X, Kong S, et al. Intraoperative Radiotherapy in Breast Cancer: Alterations to the Tumor Microenvironment and Subsequent Biological Outcomes (Review). Molecular Medicine Reports. 2023;28(6):231.

oi:10.3892/mmr.2023.13118. [Citado 27 nov 2024] Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37888611/

9. Habrand JL, Tepper JE. L'irradiation peropératoire: technique du Massachusetts General Hospital et expérience actuelle [Perioperative irradiation: the Massachusetts General Hospital technic and current experience]. Bull Cancer. 1987;74(4):369-80. French. PMID: 3663961. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3663961/
10. Pilar A, Gupta M, Ghosh Laskar S, Laskar S. Intraoperative radiotherapy: review of techniques and results. Ecancermedicalscience. 2017 Jun 29; 11:750. doi: 10.3332/ecancer.2017.750. PMID: 28717396; PMCID: PMC5493441. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5493441/
11. Vaidya JS, Bulsara M, Baum M, Wenz 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 Aug 19;370:m2836. doi: 10.1136/bmj.m2836. PMID: 32816842; PMCID: PMC7500441. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32816842/
12. Vaidya JS, Bulsara M, Baum M, Wenz F et al. New clinical and biological insights from the international TARGIT-A randomised trial of targeted intraoperative radiotherapy during lumpectomy for breast cancer. Br J Cancer. 2021 Aug;125(3):380-389. doi: 10.1038/s41416-021-01440-8. Epub 2021 May 25. PMID: 34035435; PMCID: PMC8329051. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34035435/
13. 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. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00080-2. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33845035/

14. Hashemi, S., Javadi, S., Akbari, M. E., Mirzaei, H., & Mahdavi, S. R. (2021). Comparison of IORT (Radical and Boost Dose) and EBRT in Terms of Disease-Free Survival and Overall Survival according to Demographic, Pathologic, and Biological Factors in Patients with Breast Cancer. International journal of surgical oncology, 2021, 2476527. https://doi.org/10.1155/2021/2476527. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33953982/

15. Ciabattoni, A., Gregucci, F., Fastner, G., Cavuto, S., Spera, A., Drago, S., Ziegler, I., Mirri, M. A., Consorti, R., & Sedlmayer, F. (2021). 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 research: BCR, 23(1), 46. https://doi.org/10.1186/s13058-021-01424-9. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33849606/

16. Soteldo-Clavier J, Escalante-Reinozo M, Bermúdez-Dorante D. Radioterapia intraoperatoria de electrones en cáncer de mama. Experiencia en Venezuela. Rev Obstet Ginecol Venez. 2021; 81 (3): 248-255. https://doi.org/10.51288/00810308. Disponible en: https://www.sogvzla.org/wp-content/uploads/2022/10/2021_vol81_num3_7.pdf

17. Vildoza K, Benítez Gil L, Tabares G, Benítez Gil A, Álvarez Gardiol A, Alvarado Arichuluaga E. Radioterapia intraoperatoria, alternativa de tratamiento en Cáncer de Mama temprano. Revista Argentina de Mastología. 2025: 44 (161):38-58. Disponible en: https://revistasamas.org.ar/revistas/2025_v44_n161/REVISTA_MASTOLOGIA_161%206%20Vildoza.pdf

8. Anexos

Population	Population code (ISO/UN)	Number	ASR (World)	Crude Rate	Cum. risk 74
Africa	903	1 185 216	132.3	84.3	13.8
Latin America and the Caribbean	904	1 551 060	186.0	233.1	18.8
Northern America	905	2 673 174	364.7	716.1	34.0
Europe	908	4 471 422	280.0	598.2	27.9
Oceania	909	269 088	409.0	615.0	37.6
Asia	935	9 826 539	164.4	211.4	16.9
Total		**19 976 499**	**196.9**	**253.4**	**20.0**

Figura 7. Incidencia del cáncer en el mundo. Fuente: World Health Organization (WHO). Cancer today [Internet]. Ginebra: OMS; 2024.

Population	Population code (ISO/UN)	Number	ASR (World)	Crude Rate	Cum. risk 74
Africa	903	763 843	88.9	54.3	9.3
Latin America and the Caribbean	904	749 242	85.5	112.6	8.9
Northern America	905	706 427	83.9	189.2	8.8
Europe	908	1 986 093	106.3	265.7	11.5
Oceania	909	73 776	93.4	168.6	9.3
Asia	935	5 464 451	88.0	117.6	9.3
Total		**9 743 832**	**91.7**	**123.6**	**9.6**

Figura 8. Mortalidad a causa del cáncer en el mundo. Fuente: World Health Organization (WHO). Cancer today [Internet]. Ginebra: OMS; 2024.

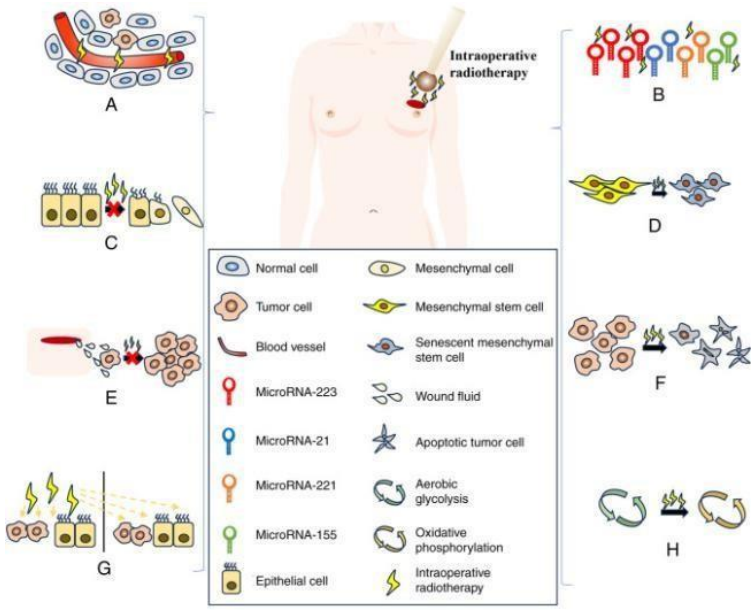


Figura 9. Efectos directos e indirectos de la IORT en la inhibición del cáncer y la recurrencia. Fuente: Intraoperative Radiotherapy in Breast Cancer: Alterations to the Tumor Microenvironment and Subsequent Biological Outcomes (Review). Molecular Medicine Reports.

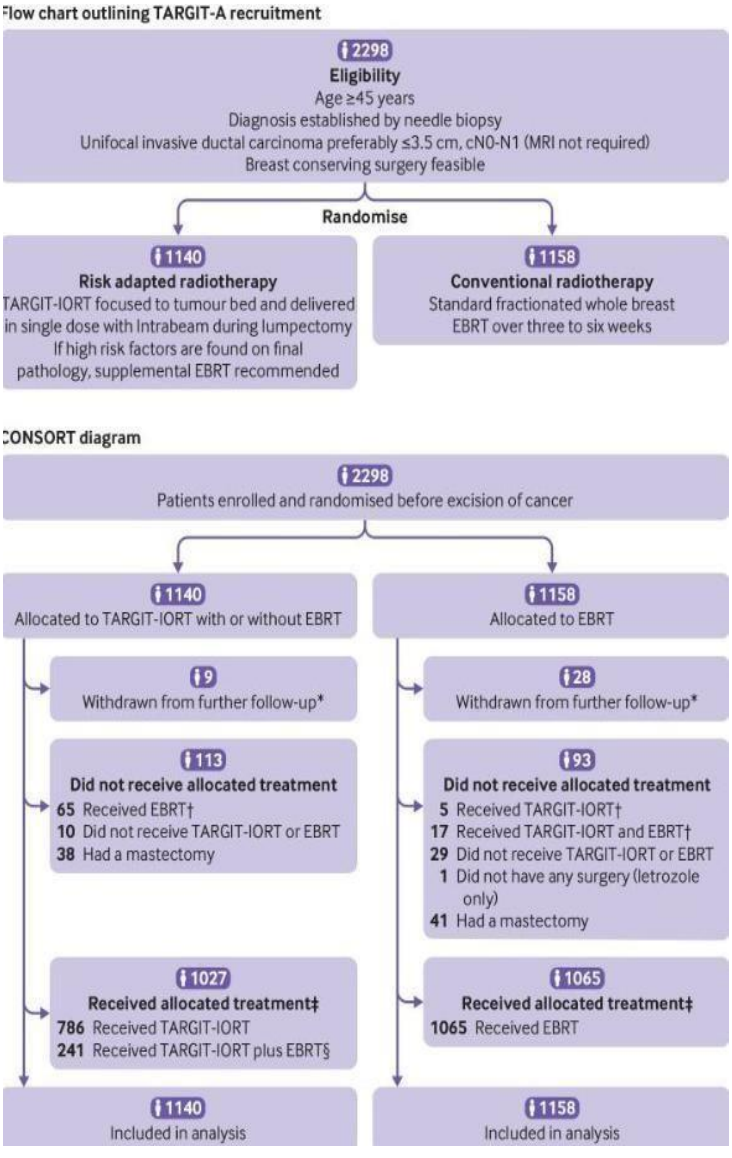


Figura 10. Diagrama de flujo del reclutamiento en el estudio TARGIT-A según el esquema CONSORT (Normas Consolidadas para la Presentación de Ensayos Clínicos) Fuente: Vaidya JS, et al. Long term survival and local control outcomes from single dose targeted intraoperative radiotherapy during lumpectomy (TARGIT-IORT) for early breast cancer: TARGIT-A randomised clinical trial. BMJ 2020

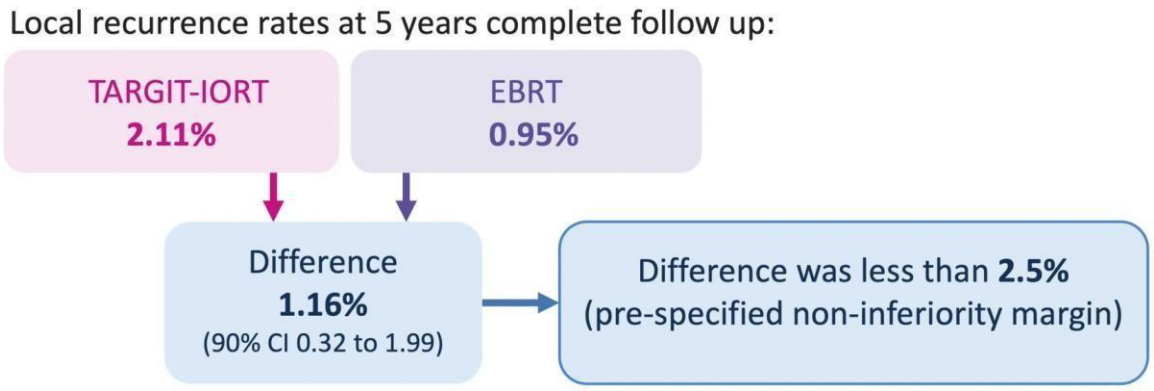


Figura 11. Recurrencia a los 5 años del cáncer de mama IORT vs EBRT. Fuente: Vaidya JS, et al. Long term survival and local control outcomes from single dose targeted intraoperative radiotherapy during lumpectomy (TARGIT-IORT) for early breast cancer: TARGIT-A randomised clinical trial. BMJ 2020

Causes of death	TARGIT-IORT	EBRT	Total
Death from breast cancer			
Breast cancer*	35	32	—
Breast cancer present at time of death*	6	7	—
Unknown or uncertain*	24	18	—
Total breast cancer deaths	65	57	122
Death from other causes*			
Other cancers	15	21	—
Cardiovascular causes	8	20	—
Pulmonary causes	4	9	—
Other causes/exact cause not given	18	24	—
Total non-breast cancer deaths	45	74	119
Total	110	131	241

Figura 12. Tabla resumen de nº muertes por cáncer de mama y no oncológicas. Fuente: Vaidya JS, 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

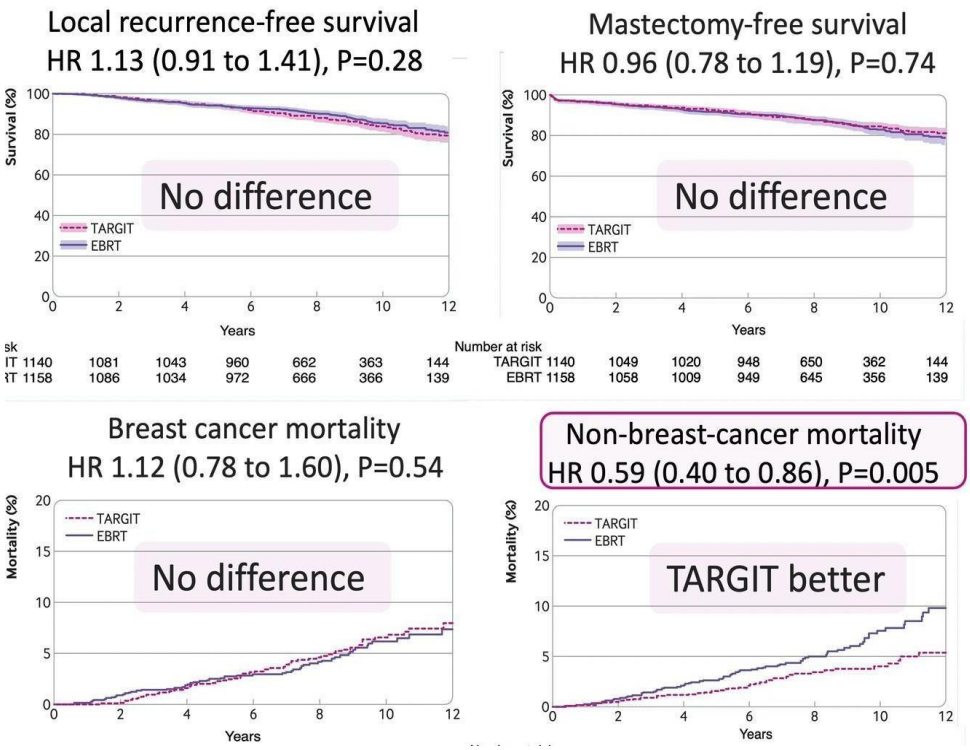


Figura 13. Curvas de Kaplan-Meier IORT vs EBRT. Fuente: Vaidya JS, et al. Long term survival and local control outcomes from single dose targeted intraoperative radiotherapy during lumpectomy (TARGIT-IORT) for early breast cancer: TARGIT-A randomised clinical trial. BMJ 2020

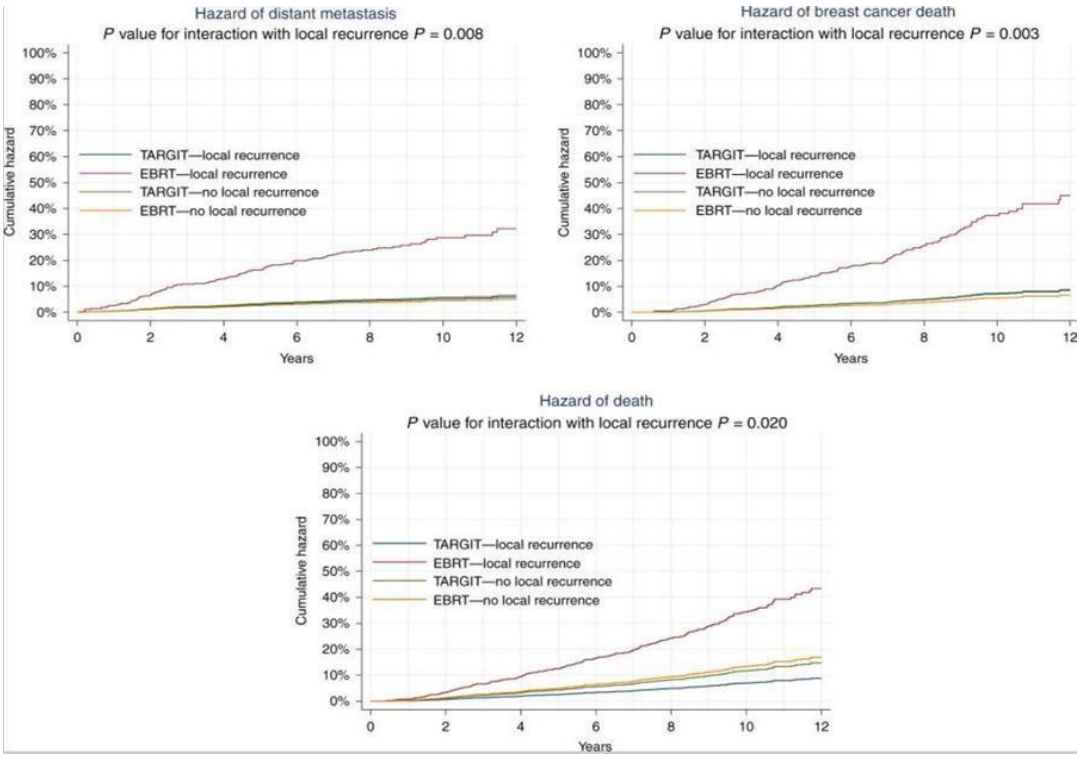


Figura 14. Análisis de los resultados a largo plazo tras la recurrencia local en TARGIT-IORT vs. EBRT. Fuente: Vaidya JS, et al. New clinical and biological insights from the international TARGIT-A randomised trial of targeted intraoperative radiotherapy during lumpectomy for breast cancer. Br J Cancer. 2021

Subgroup	Category	TARGIT-IORT No. of cases	TARGIT-IORT No. of cases	TARGIT-IORT LR	TARGIT-IORT Deaths	EBRT No. of cases	EBRT LR	EBRT Deaths	TARGIT-IORT Alive without local recurrence	EBRT Alive without local recurrence	Long-term local control TARGIT-IORT vs EBRT Hazard ratio	Long-term local control TARGIT-IORT vs EBRT 95% confidence interval of hazard ratio
Tumour size	<=10 mm	739	369	10	8	370	2	10	94.9%	96.7%	1.35	0.86–2.10
	11–20 mm	1128	571	11	16	557	5	25	95.5%	94.6%	0.99	0.71–1.37
	>20 mm	366	176	2	18	190	3	20	88.5%	88.2%	1.22	0.80–1.80
Tumour grade	Grade 1 or 2	1797	914	17	25	914	7	39	94.9%	96.7%	1.08	0.83–1.40
	Grade 3	443	226	7	17	217	4	17	90.1%	91.1%	1.26	0.82–1.94
ER status	ER+	2035	1005	15	35	1030	9	46	94.9%	94.7%	1.12	0.87–1.42
	ER–	207	114	8	6	105	2	10	89.2%	87.7%	0.95	0.55–1.65
PgR status	PgR+	1816	895	13	29	921	9	40	95.1%	94.7%	1.09	0.84–1.41
	PgR–	413	220	10	12	193	2	16	90.7%	90.9%	1.08	0.69–1.70
HER2 status	HER2–	1845	920	19	35	925	8	39	94.2%	95.0%	1.12	0.87–1.44
	HER2+	320	156	3	6	164	3	16	94.0%	88.7%	1.36	0.81–2.27
Lymph node status	LN–	1765	872	20	27	893	9	42	94.4%	94.4%	1.14	0.88–1.46
	LN+	488	254	4	15	234	2	14	93.0%	93.2%	1.07	0.68–1.70
Overall	**All patients**	**2298**	**1140**	**24**	**42**	**1158**	**11**	**56**	**94.2%**	**94.2%**	**1.13**	**0.91–1.41**

Figura 15. Tabla resumen que muestra las características de las pacientes sometidas al ensayo Targit-A según el análisis por subgrupos. Fuente: Vaidya JS, et al. New clinical and biological insights from the international TARGIT-A randomised trial of targeted intraoperative radiotherapy during lumpectomy for breast cancer. Br J Cancer. 2021

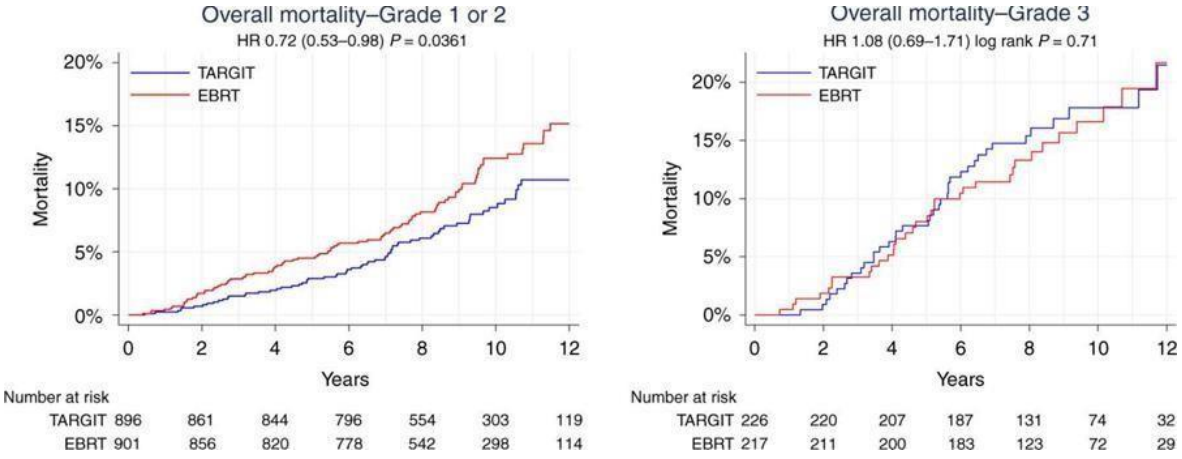


Figura 16. Análisis por subgrupos según el grado tumoral que muestra los resultados de supervivencia global. Fuente: Vaidya JS, et al. New clinical and biological insights from the international TARGIT-A randomised trial of targeted intraoperative radiotherapy during lumpectomy for breast cancer. Br J Cancer. 2021

First events	Arm	Events n	Event rate (95% CI) 5-year (%)	10-year (%)	15-year (%)	Gray 's test	Hazards ratio (95% CI)
IBTR	WBI	11	0.3 (0.1- 1.2)	1.0 (0.4- 2.2)	1.6 (0.8- 2.9)		1.00
	ELIOT	66	4.5 (3.0- 6.3)	8.6 (6.5-11.1)	13.7 (10.5-17.3)	<.0001	6.58 (3.48-12.5)
	Difference	+55	4.1 (2.4- 5.9)	7.6 (5.2-10.0)	12.1 (8.5-15.7)		
LN metastasis	WBI	2	0.3 (0.1- 1.1)	0.3 (0.1- 1.1)	0.3 (0.1- 1.1)		1.00
	ELIOT	10	1.0 (0.4- 2.1)	1.7 (0.9- 3.0)	1.7 (0.9- 3.0)	0.02	5.22 (1.14-23.8)
	Difference	+8	0.7 (-0.2- 1.6)	1.4 (0.2- 2.5)	1.4 (0.2- 2.5)		
Loco-regional relapse	WBI	13	0.7 (0.2- 1.6)	1.4 (0.6- 2.6)	1.9 (1.0- 3.3)		1.00
	ELIOT	76	5.5 (3.8- 7.5)	10.4 (8.0-13.0)	15.4 (12.1-19.1)	<.0001	6.37 (3.54-11.5)
	Difference	+63	4.8 (2.9- 6.8)	9.0 (6.3-11.6)	13.5 (9.8-17.2)		
Contralateral BC	WBI	23	1.5 (0.7- 2.7)	2.9 (1.8- 4.5)	3.6 (2.3- 5.5)		1.00
	ELIOT	16	1.0 (0.4- 2.1)	1.4 (0.6- 2.6)	3.0 (1.8- 4.9)	0.31	0.76 (0.40-1.44)
	Difference	-7	-0.5 (-1.7- 0.8)	-1.5 (-3.2- 0.1)	-0.6 (-2.8-1.6)		
Distant metastasis	WBI	50	4.7 (3.2- 6.6)	7.4 (5.5- 9.7)	8.9 (6.7-11.5)		1.00
	ELIOT	39	3.9 (2.6- 5.7)	5.5 (3.9- 7.6)	7.2 (5.2- 9.8)	0.28	0.83 (0.54-1.26)
	Difference	-11	-0.7 (-3.0- 1.6)	-1.9 (-4.7- 0.9)	-1.6 (-4.9- 1.7)		
Other primary cancer	WBI	36	2.8 (1.7- 4.4)	4.4 (2.9- 6.3)	6.1 (4.2- 8.4)		1.00
	ELIOT	35	2.4 (1.4- 3.9)	4.1 (2.7- 6.0)	6.6 (4.6- 9.0)	0.94	1.06 (0.67-1.69)
	Difference	-1	-0.4 (-2.3- 1.4)	-0.3 (-2.6- 2.1)	0.5 (-2.5- 3.5)		
Death as first event	WBI	34	0.8 (0.3-1.9)	2.0 (1.1- 3.4)	7.1 (4.8- 9.9)		1.00
	ELIOT	24	0.7 (0.2-1.7)	2.3 (1.3- 3.7)	5.0 (3.1- 7.5)	0.21	0.77 (0.45-1.31)
	Difference	-10	-0.1 (-1.1-0.8)	0.2 (-1.5- 1.9)	-2.1 (-5.4- 1.3)		

Figura 17. Aparición de eventos seguimiento de estudio ELIOT. Fuente: Orecchia R 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

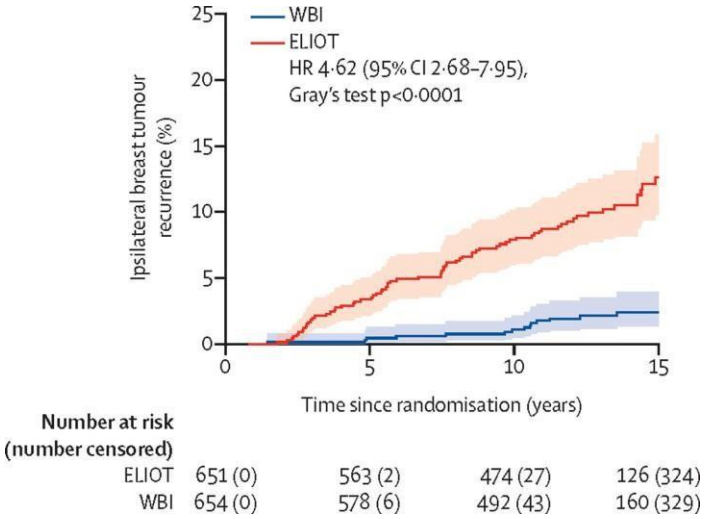
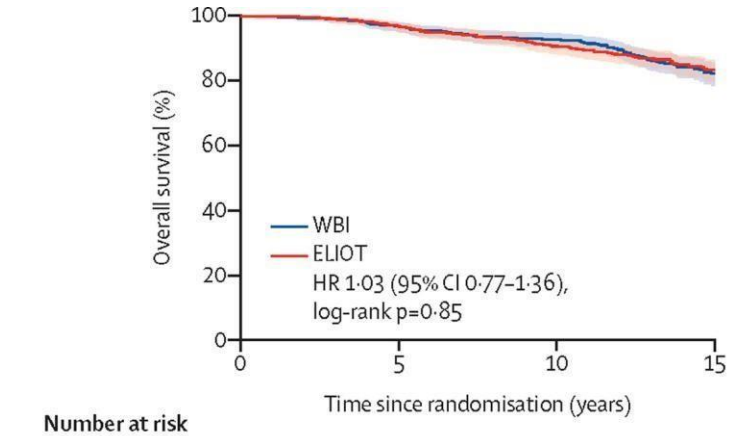


Figura 18. Aparición de recidiva local ELIOT vs RTE. Fuente: : Orecchia R et al. Intraoperative irradiation for early breast cancer (ELIOT): long-term recurrence and survival outcomes from a single-centre, randomised, phase 3 equivalence trial. Lancet Oncol. 2021



Number at risk (number censored)				
ELIOT	651 (0)	628 (2)	562 (29)	169 (392)
WBI	654 (0)	627 (6)	561 (46)	182 (381)

Figura 19. Supervivencia global ELIOT vs RTE. Fuente: Orecchia R 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

Mortality	Arm	Deaths n	Death rate (95% CI) 5-year (%)	10-year (%)	15-year (%)	Log-rank	Hazards Ratio (95% CI)
Total deaths	WBI	86	3.2 (2.0- 4.8)	7.5 (5.5- 9.8)	17.3 (13.8-21.1)		1.00
	ELIOT	84	2.7 (1.6- 4.3)	8.8 (6.7-11.3)	16.7 (13.2-20.6)	0.97	1.00 (0.74-1.35)
	Difference	-2	-0.4 (-2.4- 1.5)	1.4 (-1.8- 4.5)	-0.6 (-5.8- 4.6)		
Deaths from Breast cancer	WBI	39	2.0 (1.1- 3.4)	4.5 (3.0- 6.4)	8.2 (5.8-11.1)		1.00
	ELIOT	38	1.4 (0.7- 2.6)	4.9 (3.4- 6.9)	7.2 (5.1- 9.7)	0.99	1.00 (0.64-1.57)
	Difference	-1	-0.7 (-2.1- 0.8)	0.5 (-2.0- 2.9)	-1.1 (-4.6- 2.4)		
Deaths from Other cause	WBI	24	1.0 (0.4- 2.1)	2.3 (1.3- 3.7)	4.8 (3.1- 7.1)		1.00
	ELIOT	17	0.7 (0.2- 1.7)	1.8 (0.9- 3.2)	3.6 (2.1- 5.7)	0.33	0.74 (0.40-1.37)
	Difference	-7	-0.3 (-1.4- 0.7)	-0.5 (-2.1- 1.2)	-1.3 (-4.0- 1.4)		
Deaths from Unknown cause	WBI	23	0.2 (0.0- 0.9)	0.9 (0.3- 2.0)	5.2 (3.2- 8.1)		1.00
	ELIOT	29	0.7 (0.2- 1.7)	2.4 (1.3- 3.9)	7.0 (4.4-10.3)	0.42	1.25 (0.72-2.18)
	Difference	+6	0.5 (-0.2- 1.3)	1.5 (0.0- 3.0)	1.7 (-2.2- 5.6)		

Figura 20. Tabla resumen de nº muertes durante el seguimiento de estudio ELIOT. Fuente: Orecchia R 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

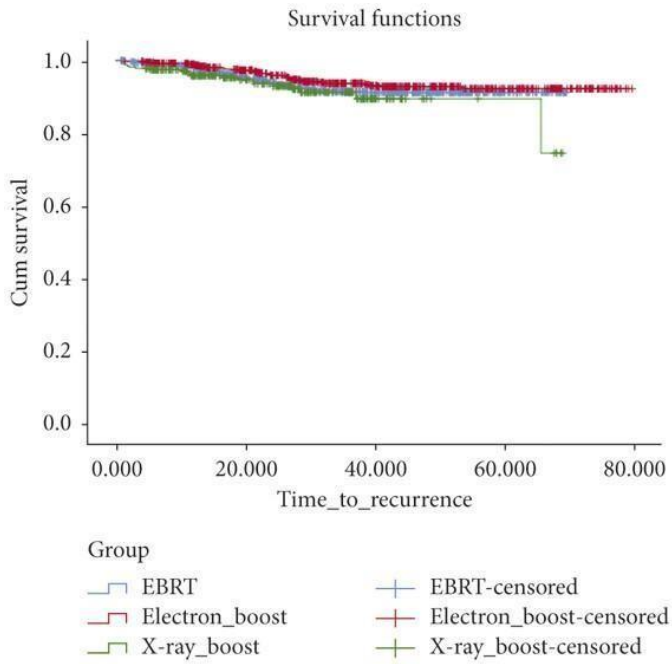


Figura 21. Incidencia acumulada de supervivencia libre de enfermedad entre los grupos de comparación. Fuente: Hashemi, S., et al. Comparison of IORT (Radical and Boost Dose) and EBRT in Terms of Disease-Free Survival and Overall Survival according to Demographic, Pathologic, and Biological Factors in Patients with Breast Cancer. International journal of surgical oncology, 2021.

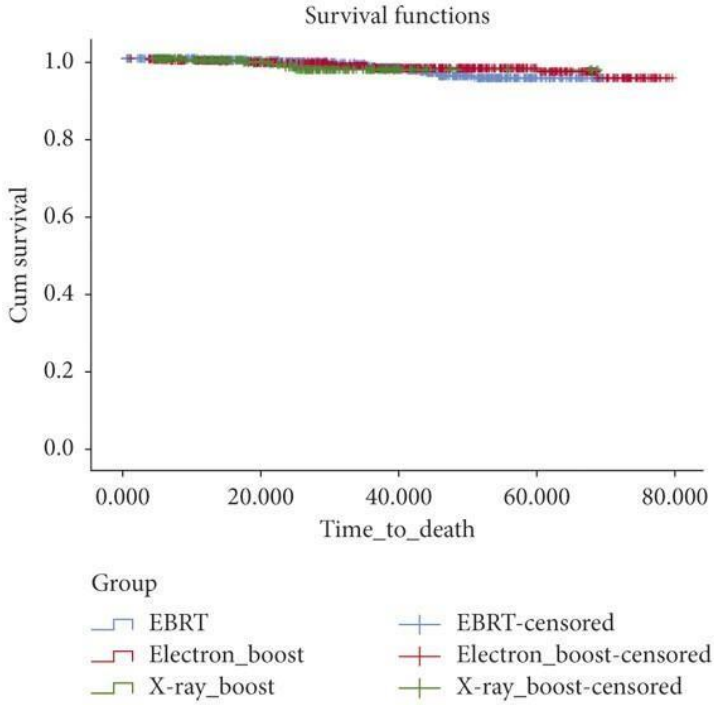


Figura 22. Incidencia acumulada de supervivencia global entre los grupos de comparación. Fuente: Hashemi, S., et al. Comparison of IORT (Radical and Boost Dose) and EBRT in Terms of Disease-Free Survival and Overall Survival according to Demographic, Pathologic, and Biological Factors in Patients with Breast Cancer. International journal of surgical oncology, 2021.

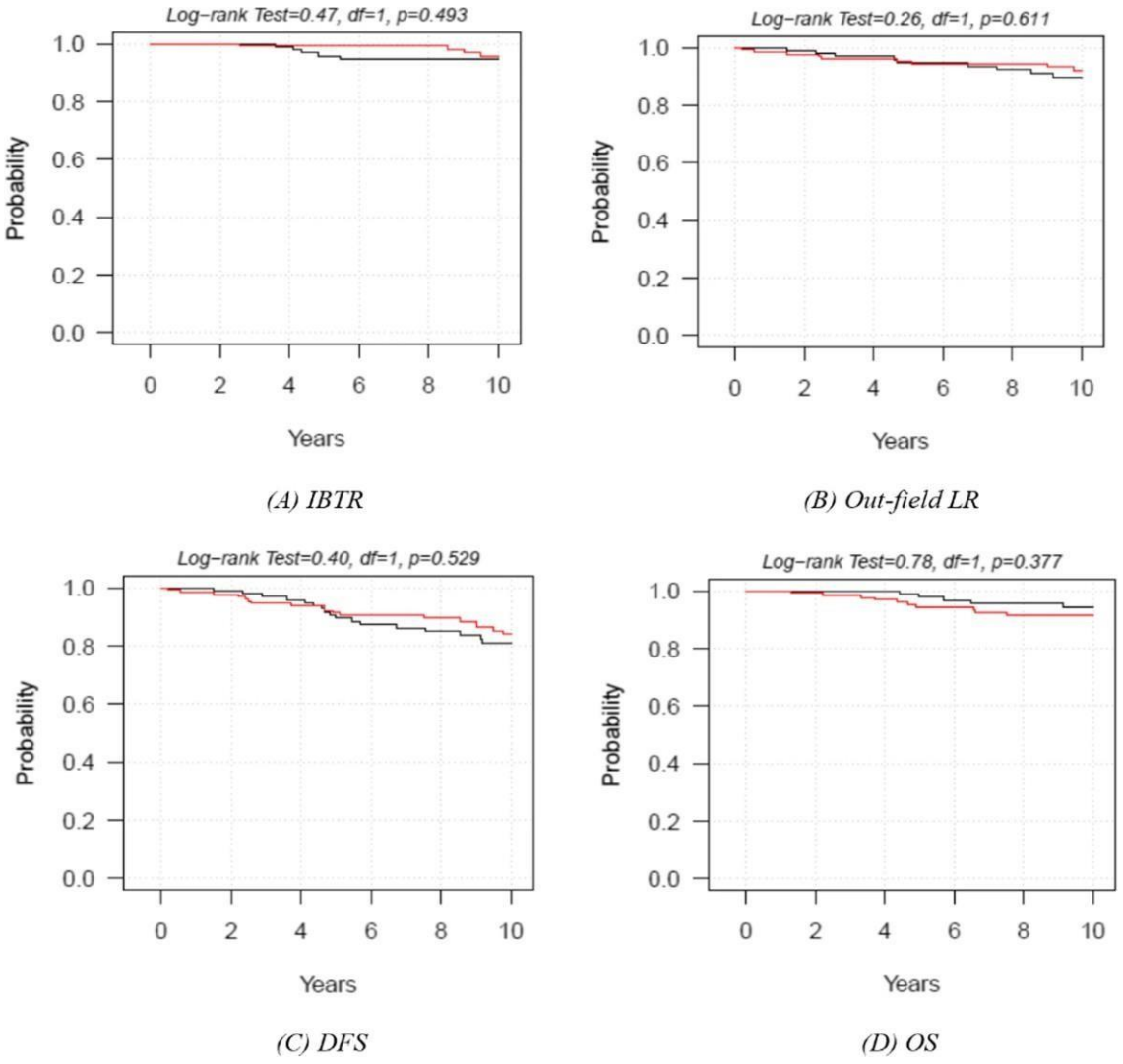


Figura 23. Curvas Kaplan-Meier para recidiva en propia mama (a), recurrencia local fuera del área irradiada(b), supervivencia libre de enfermedad(c), supervivencia global(d). brazo RIO (linea roja); brazo RTE (linea negra) Fuente: Ciabattoni, A, et al. (2021). IOERT versus external beam electrons for boost radiotherapy in stage I/II breast cancer: 10-year results of a phase III randomized study. Breast cancer research

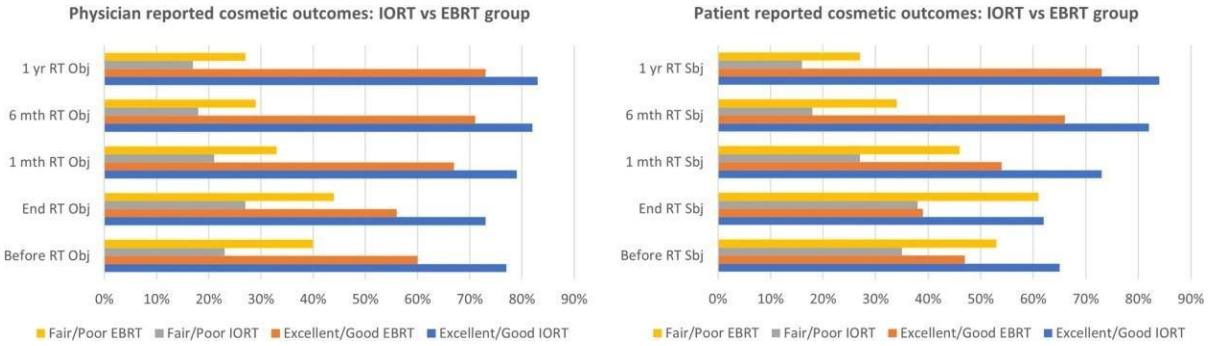


Figura 24. Resultados cosméticos RIO vs RTE según escala Harvard. Fuente: Ciabattoni, A, et al. (2021). IOERT versus external beam electrons for boost radiotherapy in stage I/II breast cancer: 10-year results of a phase III randomized study. Breast cancer research

Estudio	Autor (año)	Tamaño	Diseño	Inclusión	Tiempo	Supervivencia global
Ensayo TARGIT-A	*Vaidya et al., 2020*	2298: 1158 EBRT 1140 TARGIT	Prospectivo, multicéntrico y abierto	> 45 años. Carcinoma ductal invasivo unifocal estadio cT1 o cT2, cN0-N1 y M0. Aptas para Qx conservadora.	5 años 8,6 años	TARGIT: 110 EBRT:130 HR 0.82 IC 95(0.63-1.05) p=0.13
Estudio ELIOT	*Orecchia et al., 2021*	1186: 601 RTE 585 ELIOT	Monocéntrico, aleatorio y abierto	48-75 años. Carcinoma < 25 mm sin afectación ganglionar dx por ecografía. Aptas para Qx conservadora.	5,10,15 años	5,10 y 15 años ELIOT: 96.8%, 90.7%, y 83.4% RTE: 96.8%, 92.7% y 82.4%.
Estudio iraní	*Hashemi et al., 2021*	2022: 657 RTE 1075 RIO electrones 375 RIO rayos X	Prospectivo	>45 años. Tumor único <3cm, N0-1 y M0. Con márgenes qx negativos y sin tto. neoadyuvante. Aptas para Qx conservadora.	5 años	RTE: 95.1% Rio electrones: 97,5% Rio rayos X: 97,2% P>0.05
Estudio italiano	*Ciabattoni et al., 2021*	245: 112 RTE 133 RIO	Monocéntrico	18 -75 años. Estadio cT1–cT2 cN0–N1 y M0. Estado funcional ECOG < 2 y sin radioterapia previa. Aptas para Qx conservadora.	12 años	5 y 10 años RIO: 94.5% y 91.6%; RTE: 99% y 94.3%.

Figura 25. Sinopsis de las características de los estudios revisados

Figuras 26 y 27. Técnica de administración de la radioterapia intraoperatoria con el equipo Intrabeam 600 by Zeiss en el HUCA. Fuente: Imágenes cedidas por la Dra. Ana Isabel Alonso García, jefa de sección de braquiterapia de Oncología radioterápica en el Hospital Universitario Central de Asturias.