



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
CURSO DE ESPECIALIDAD EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA**

**COMPLICACIONES DE RADIOTERAPIA
INTRAOPERATORIA VERSUS RADIOTERAPIA EXTERNA
COMO TRATAMIENTO ADYUVANTE EN EL CANCER DE
MAMA EN ETAPA CLINICA TEMPRANA EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
SUBESPECIALISTA EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA**

PRESENTA:

DR. CARLOS EDUARDO QUINTERO RODRÍGUEZ

**DR. JUAN ENRIQUE BARGALLÓ ROCHA
ASESOR DE TESIS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO**

MÉXICO, D.F. FEBRERO 2016





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA



AUTORIZACIONES

DR. CARLOS EDUARDO QUINTERO RODRÍGUEZ
RESIDENTE DE TERCER AÑO DE CIRUGIA ONCOLÓGICA
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
AUTOR

DR. JUAN ENRIQUE BARGALLÓ ROCHA
CIRUJANO ONCÓLOGO JEFE DEL SERVICIO DE TUMORES MAMARIOS
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
ASESOR

DRA. SILVIA VERÓNICA VILLAVICENCIO VALENCIA
SUBDIRECTORA DE EDUCACIÓN MÉDICA
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

AUTORES

TESISTA:

Dr. Carlos Eduardo Quintero Rodríguez
Médico Residente de Tercer Año
Subespecialidad en Cirugía Oncológica
Instituto Nacional de Cancerología

ASESOR DE TESIS:

Dr. Juan Enrique Bargalló Rocha
Cirujano Oncólogo Jefe del Servicio de Tumores Mamarios
Instituto Nacional de Cancerología

COLABORADORES:

Dr. Jaime Corona Rivera
Cirujano Oncólogo Adscrito al Servicio de Tumores Mamarios
Instituto Nacional de Cancerología

Dra. Marianna Andreina García Saldivia
Cardióloga, Rehabilitadora Cardíaca
Asesora de Estadística.
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS.

A Dios **Todopoderoso, por estar siempre allí..... Con nosotros, con nuestros pacientes.....**

Gracias.

A mis padres por enseñarme los principios de la moral, honestidad, honradez, equidad, por exigirme día tras día estudiar y trabajar, con respeto y siempre a dar lo mejor de mí para quienes lo necesitan, y más aún sin son pacientes.

A mis tutores, piedra angular de este trabajo. Motivación y guía constante en la realización del mismo.

A mis profesores: Dres. Herrera Gómez Angel, Montalvo Esquivel Gonzalo, Villavicencio Valencia Silvia, Ruiz Molina Juan, Granados García Martin, Cuellar Húbbe Mario, Jiménez Ríos Miguel, Gómez Pedraza Antonio, Padilla Rociano Alejandro, López Básave Horacio, Isla Ortiz David y Parra Torres Carlos entre otros muchos, quienes con dedicación, sabiduría y respeto me han enseñado muchísimo. Gracias por su confianza. Espero no defraudarlos nunca.

A mi esposa: "Mi vida", por su compañía, su ilimitado amor, comprensión, apoyo, paciencia y optimismo.

A mis compañeros de trabajo: médicos y enfermeras, quienes con su trabajo permiten día a día que nuestros pacientes reciban la mejor atención posible a sus problemas. La investigación es una de ellas.

A los pacientes, son y seguirán siendo la razón de nuestro trabajo. Sólo espero ayudarlos, este trabajo es por ustedes.

ÍNDICE

	Páginas
I. TÍTULO.....	6
II. MARCO TEÓRICO.....	7
III. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.....	10
IV. JUSTIFICACIÓN.....	11
V. HIPÓTESIS.....	12
VI. OBJETIVOS.....	13
VII. MATERIAL Y METODOS.....	14
a. TIPO DE ESTUDIO	14
b. POBLACION.....	14
c. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	14
d. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	14
e. VARIABLES.....	15
f. METODOLOGIA.....	15
g. ANALISIS ESTADÍSTICO.....	16
VIII. CONSIDERACIONES ETICAS.....	16
IX. RESULTADOS	17
X. DISCUSIÓN.....	22
XI. CONCLUSIONES.....	24
XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	25
XIII. ANEXOS.....	27

I. TITULO

**COMPLICACIONES DE RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA VERSUS
RADIOTERAPIA EXTERNA COMO TRATAMIENTO ADYUVANTE EN EL
CANCER DE MAMA EN ETAPA CLINICA TEMPRANA EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

II. MARCO TEORICO.

El cáncer de mama es un problema de salud pública a nivel mundial, según la predicción de Globocan para el 2015 se presentaron 1790861 nuevos casos de cáncer de mama a nivel mundial, 123380 sólo en México, manteniéndose como la primera causa de cáncer y mortalidad por cáncer en mujeres en el mundo y México (1). Presentando una incidencia con incremento anual de 3,1% desde 1980 hasta 2010 (2). El darles el mejor tratamiento posible es un reto diario, porque éste sigue evolucionado mucho desde finales del siglo XIX. Importante el aporte realizado por William Halsted en 1898, con la implementación de la mastectomía radical como pilar en el tratamiento del cáncer mamario, conducta realizada a pacientes independientemente del tamaño tumoral y de la edad del paciente, durante más de 80 años. No menos importante, el aporte de Geoffrey Keynes, quien en 1922 colocó agujas de platino con radio en su interior, en pacientes con cáncer de mama avanzado y posteriormente las colocó en los cuadrantes no afectados, región axilar y supraclavicular, posterior a lumpectomías. Representando ésto, un antecedente de cirugía conservadora con radioterapia adyuvante.

En 1969 un estudio aleatorizado demostró la misma tasa de supervivencia entre pacientes con cáncer de mama en etapa clínica temprana sometidas a cirugía conservadora vs mastectomía radical, sin embargo la tasa de recaída fue mayor para el primer grupo. Múltiples ensayos clínicos han demostrado resultados en supervivencia sin diferencias significativas a 20 años de seguimiento en pacientes con cirugía conservadora más radioterapia adyuvante vs mastectomía radical (3, 4). Fisher y colaboradores demuestran un importante descenso en la tasa de recaída local de 14,3 para pacientes con lumpectomía + radioterapia externa a toda la mama adyuvante (EBRT) vs 39,2 para pacientes con cirugía conservadora sola (3).

A pesar de la importancia de la radioterapia adyuvante para disminuir la tasa de recaída, en Estados Unidos se ha reportado que hasta un 15 a 20% de las pacientes con cáncer infiltrante de mama no reciben radioterapia adyuvante (5-10). Una de estas razones es que para completar dicho tratamiento se necesitan de 5 a 8 semanas de visitas diarias al hospital, lo cual es un gran inconveniente para los pacientes (10-11).

Estudios observacionales y aleatorizados han demostrado que el 90% de las recaídas se presentan en el mismo cuadrante donde se resecó el tumor primario, lo cual se asemeja con el hallazgo de Vaidya y colaboradores quienes posterior al análisis de las piezas quirúrgicas de las mastectomías encontraron un 63% de focos tumorales ocultos, que en un 80% se encuentran en el cuadrante índice. Estos focos de cáncer multifocales y multicéntricos se mantienen inactivos durante años e incluso décadas, con bajo riesgo de manifestarse clínicamente. La irradiación de éstos parece alcanzar un adecuado control local (12-14).

El progreso en el tratamiento del cáncer de mama en etapa clínica temprana está representado en las últimas décadas por la utilización de medidas terapéuticas cada vez menos agresivas, tales como: cirugía conservadora de mama, biopsia de ganglio centinela y radioterapia parcial. La braquiterapia con múltiples

catéteres intersticiales o con balón, radioterapia tridimensional y la radioterapia intraoperatoria con electrones o fotones son alternativas de radioterapia parcial. En este trabajo revisaremos la última.

RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA (RTIO)

El Intrabeam es un sistema de radioterapia móvil usado por primera vez en 1994 para el tratamiento de metástasis en cerebro, produce emisión de fotones, con fuente de rayos X de baja energía, el cual deposita alta dosis de radiación en el lecho tumoral durante el transoperatorio (15).

El generador de rayos X tiene una fuente de 12 voltios, los electrones acelerados chocan con un objeto de oro en la punta de un tubo de 10 cm de longitud con 3 mm de diámetro, produciendo la emisión de rayos X de baja energía (50kV), con una distribución isotrópica alrededor de un aplicador esférico, el cual es colocado en la cavidad de la lumpectomía, posterior a la extracción de la pieza quirúrgica. El tejido irradiado se mantiene fijo a dicho aplicador, el cual varía de tamaño según el lecho tumoral, garantizándose una distribución uniforme de la radiación (20 Gy para el tejido en contacto y 5 a 7 Gy para el tejido a 1 cm del aplicador), la radiación es administrada en el lapso de 20 a 45 minutos (15).

Belletty y colaboradores en el 2008 publicaron su trabajo sobre el mecanismo de acción del Intrabeam posterior a la cirugías conservadoras de mama, evidenciando posterior al análisis de fluidos drenados a 24 horas de postoperatorio, que sin la RTIO se presenta una estimulación a la proliferación, migración e invasión de células cancerígenas, sin embargo, posterior al uso del Intrabeam, ésto desaparece casi por completo (16).

Vaidya Javant y colaboradores en el 2013 reportaron sus resultados de un estudio prospectivo, aleatorizado que incluyó a 33 centros de 11 países en 12 años de estudio, comparando resultados de pacientes de 45 años o mayores con carcinoma ductal infiltrante de mama en etapa clínica temprana, unifocal, sometidas a cirugía conservadora y divididos a dos esquemas de radioterapia adyuvante: 1730 pacientes con radioterapia externa a toda la mama (EBRT) y 1721 pacientes con RTIO con intrabeam (TARGIT), los cuales pertenecen a dos grupos: Prepatología: Pacientes operados posterior a tener una biopsia con criterios de inclusión, y el segundo grupo Postpatología: Pacientes sometidos a una escisión local quirúrgica con resultados patológicos compatibles con los criterios de inclusión y que en menos de 30 días se les reintervino quirúrgicamente con ampliación o no de márgenes y se les administró RTIO (16-17).

Las complicaciones de herida operatoria fueron las mismas entre ambos grupos, aunque las radioepitelitis grado 3 y 4 fueron superiores para el grupo de EBRT de 13 vs 4 de TARGIT con $p= 0,029$, la mortalidad fue de 3,9% para TARGIT vs 5,3% para EBRT, $p= 0,99$. La recurrencia local para 5 años de seguimiento fue de 3,3% para TARGIT vs 1,3% para EBRT con $p= 0,042$. Cuando se analiza sólo el grupo prepatología la recaída local fue de 2,1% para TARGIT vs 1,1% para EBRT, y en el grupo postpatología la recaída local fue de 5,4% para TARGIT vs 1,7% para EBRT (17-18).

En 2013 Keshtgar y colaboradores publicaron los resultados cosméticos de pacientes sometidas a cirugía conservadora (CS) con RTIO con intrabeam vs CS con EBRT; de 342 pacientes, 178 fueron del grupo TARGIT y 164 del grupo EBRT, con características tumorales y de cirugía similares, en el postoperatorio se tomaron fotografías digitales frontales cada año hasta el quinto año, con las que se evaluaron simetría, cicatrices y cambios de color de piel, dichos resultados fueron trasladados a la escala de Harris, la cual tiene cuatro categorías: Excelente (ambas mamas idénticas), Buenas (Mama tratada ligeramente diferente la contralateral), Regular (mamas claramente diferentes pero sin distorsión importante) y Pobre (Mama tratada seriamente distorsionada). Posterior al análisis estadístico se concluye que las pacientes sometidas a CS y TARGIT presentan mejores resultados estéticos (19).

Para que cualquiera de estas conductas terapéuticas sean implementadas se requiere de una importante inversión en equipos y en la formación de personal (clínico y no clínico), según los análisis realizados por Alvarado y colaboradores la implementación de cirugía conservadora más RTIO con Intrabeam es menos costoso y más rentable que cirugía conservadora más EBRT (20). Una reciente comparación de costos entre estos esquemas de radioterapia estiman un ahorro de 5.69 millones US\$ por cada 1000 pacientes tratadas con intrabeam (21).

III. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

En la actualidad se encuentra bien establecido la necesidad de radioterapia adyuvante, posterior a la realización de cirugía conservadora de mama, sin embargo, desconocemos la factibilidad de la aplicación de radioterapia intraoperatoria en nuestra institución, sus complicaciones y beneficios. Para ello necesitamos su aplicación y comparación con la radioterapia externa adyuvante.

III A. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

Las siguientes son interrogantes que persisten sobre este tema a nivel mundial y en México:

- ¿Cuántas de nuestras pacientes reciben la radioterapia adyuvante completa?
- ¿Es necesario que se irradie a toda la mama?,

Si se irradia sólo el cuadrante índice:

- ¿Las pacientes presentaran menos complicaciones que si reciben radioterapia externa a toda la mama?,
- ¿Cuáles son los resultados en recaída y supervivencia global?,

Según las sugerencias de ASTRO y ESTRO:

- ¿Cuántas pacientes ameritaran de radioterapia externa adicional a la radioterapia intraoperatoria?,
- ¿Cuál es la aplicabilidad de radioterapia intraoperatoria en nuestro medio?

En esta investigación haremos énfasis en determinar la seguridad de la RTIO y será base para investigaciones posteriores.

IV. JUSTIFICACION.

Toda cirugía conservadora de mama amerita de radioterapia para alcanzar los resultados oncológicos de una mastectomía radical, sin embargo, ofrece la conservación del órgano en pacientes que presentaran un mejor estado psicológico.

La aplicación de radioterapia externa a toda la mama en comparación a la ausencia de su aplicación, ha sido acompañada con mayor frecuencia a efectos secundarios como: radioepitelitis 1 y 2, fibrosis, retracción mamaria, y otros, los cuales mejoran con el tiempo, sin embargo, las dehiscencias, seromas, hematomas e infecciones pueden ameritar de procedimientos quirúrgicos para mejorar su estado estético o evitar complicaciones mayores.

En países desarrollados y aún mayor en países en vías de desarrollo, es una constante el número de pacientes quienes no completan su tratamiento radioterápico, por ameritar de múltiples sesiones en un lapso de tiempo prolongado para su finalización, ameritando del traslado de pacientes y acompañantes diarios al centro de salud, cese parcial de sus actividades y por lo tanto un gasto económico.

Por eso la radioterapia intraoperatoria ha surgido como una alternativa para que las pacientes con cáncer de mama en etapa clínica temprana con factores de bajo riesgo de recaída reciban en una sola dosis la totalidad de su tratamiento, con bajas tasas de complicaciones.

Es una necesidad que en nuestro instituto, se realicen estudios que valoren la factibilidad de la aplicación de esta terapéutica, complicaciones y beneficios.

V. HIPÓTESIS.

Si la aplicación de radioterapia intraoperatoria con Intrabeam en pacientes con cáncer de mama en etapa clínica temprana, por radlar menos tejido mamario sano, entonces presenta menor número de complicaciones que las pacientes sometidas a radioterapia externa adyuvante a toda la mama.

VI. OBJETIVOS

- OBJETIVO GENERAL:
 - Comparar las complicaciones en las pacientes femeninas con cáncer de mama en etapa clínica temprana sometidas a cirugía conservadora más radioterapia intraoperatoria con Intrabeam o radioterapia externa a toda la mama.

- OBJETIVOS ESPECIFICOS:
 - Describir las características demográficas de las pacientes con cáncer de mama de la muestra poblacional en estudio.
 - Desarrollar la técnica radioterapia intraoperatoria con Intrabeam.
 - Determinar el número y tipo de complicaciones de RTIO y EBRT.
 - Determinar las recaídas locales, locorregionales y a distancia de RTIO y EBRT.
 - Determinar la mortalidad de RTIO y EBRT.
 - Determinar la distancia y el tiempo de traslado de los pacientes desde su domicilio hasta el Instituto Nacional de Cancerología

VII. MATERIAL Y MÉTODOS.

a. TIPO DE ESTUDIO:

Se realizó un estudio longitudinal, prospectivo, descriptivo y retrolectivo de una cohorte de pacientes con cáncer de mama en etapa clínica temprana ingresados al Servicio de Tumores Mamarios del Instituto Nacional de Cancerología de México.

b. POBLACIÓN:

La totalidad de los pacientes femeninos con cáncer de mama etapa clínica temprana que acudieron a la consulta externa del Servicio de Tumores Mamarios del Instituto Nacional de Cancerología y fueron sometidas a cirugía conservadora con radioterapia intraoperatoria: Intrabeam (RTIO) o con radioterapia externa a toda la mama adyuvante (EBRT) entre enero de 2013 y septiembre de 2014.

c. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes femeninos
- Diagnóstico histopatológico de Carcinoma ductal infiltrante
- Mayores o iguales a 31 años
- Tumores ≤ 4 cm
- Sin ganglios linfáticos metastásicos.
- Sin metástasis a distancia.
- Cáncer unifocal.
- Sometidas a cirugía conservadora.
- Antecedentes de cáncer de mama contralateral.
- Con disposición para el seguimiento oncológico regular por un lapso mínimo de diez años.

d. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes quienes no hayan aceptado ser parte del estudio.
- Pacientes quienes no hayan completado su seguimiento.
- Pacientes con datos incompletos en su expediente.
- Cáncer lobulillar infiltrante o componente ductal in situ mayor al 25%.
- Con tratamiento neoadyuvante: Radio, quimio u hormonoterapia.
- Embarazadas.
- Bajo estado funcional: ECOG >2 o Karnofsky < 70 .

- Antecedentes de cáncer de mama ipsilateral.
- Antecedentes de radiación mamaria por otra patología.
- Antecedente de otra patología oncológica con expectativa de supervivencia libre de recaída menor a 10 años.
- Antecedente de alguna patología no oncológica con expectativa de vida menor a 10 años.

e. VARIABLES:

Variables Independientes: Edad, histología, tamaño tumoral, grado tumoral, ganglios afectados, expresión de receptores hormonales, expresión Her 2 Neu, expresión Ki 67, quimioterapia y hormonoterapia adyuvante, culminación de radioterapia externa, recaída, distancia y tiempo de traslado desde su domicilio al INCAN.

Variables dependientes: Complicaciones.

Las complicaciones fueron valoradas en los primeros seis meses de postoperatorio o del término de la radioterapia externa. Los seromas cuantificados son aquellos que ameritaron de drenaje con punción para su resolución.

Se consideraron recaídas sólo a aquellas lesiones las cuales fueron confirmadas histopatológicamente.

f. METODOLOGÍA:

Posterior a la selección de pacientes, administración de profilaxis antibacteriana según preferencias del cirujano, realización de cirugía conservadora; un grupo fue sometida a la realización de RTIO con intrabeam y al grupo control se les administró EBRT. Posterior al análisis del reporte histopatológico se administró EBRT adicional al grupo de RTIO, según criterios de radioterapistas de la institución.

Se realizó seguimiento postoperatorio en consulta externa de todas las pacientes durante la semana 1, 2 y posteriormente al mes, excepto que por alguna complicación ameritara de controles más seguidos. El seguimiento posterior al mes dependería de los médicos del servicio de Tumores Mamaros que administren el tratamiento adyuvante y en su ausencia por los equipos de oncología quirúrgica y radioterapia. Las evoluciones fueron descritas en el expediente clínico.

g. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Las variables se presentaron como porcentaje (%), media (desviación estándar), o mediana (min, max), según la distribución paramétrica o no de las variables. La comparación entre grupos se realizó con la prueba de T para muestras independientes o de rangos de Wilcoxon según corresponda.

Todo valor de p menor de 0.05 se consideró como estadísticamente significativo.

El análisis se realizó con SPSS 22 para Windows.

VIII. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio es descriptivo, se realizó sin incurrir en violaciones al Código de Ética Internacional delineado en la declaración de Helsinki, revisado por la 58ª Asamblea de la Asociación Médica Mundial en Edimburgo, Escocia, en Octubre de 2000.

Esta investigación es considerada sin riesgos para los pacientes, de acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud.

IX. RESULTADOS.

Se analizaron 138 pacientes sometidos a cirugía conservadora, divididos en 2 grupos según su adyuvancia de radioterapia:

- Grupo 1: 69 pacientes con RTIO como adyuvancia, con un promedio de edad de 56,1 años ($\pm 11,5$), promedio de tamaño tumoral de 1,6 cm ($\pm 0,7$).
- Grupo 2: 69 pacientes con EBRT como adyuvancia, con promedio de edad de 53,1 años ($\pm 10,2$), promedio de tamaño tumoral 1,8 cm ($\pm 0,8$).

Las características tumorales como histología, grado, ganglios afectados, receptores progestágenos (RP), Her 2 Neu y Ki 67 son similares estadísticamente. Sólo los receptores estrogénicos (RE) tienen diferencia estadísticamente significativa (tabla 1).

TABLA 1: Características tumorales

HISTOLOGÍA	RTIO	EBRT
CDI	25 (36,2%)	26 (37,7%)
CLI	2 (2,9%)	5 (7,2%)
In Situ	1 (1,4%)	0
Mixto	41 (59,4%)	38 (55,1%)
p: 0,47		
GRADO	RTIO	EBRT
1	21 (30,4%)	26 (37,7%)
2	29 (42%)	21 (30,4%)
3	13 (18,8%)	16 (23,2%)
Desconocido	6 (8,7%)	6 (8,7%)
p: 0,54		
GANGLIOS AFECTADOS	RTIO	EBRT
0	55 (79,7%)	56 (81,2%)
1	9 (13%)	12 (17,4%)
2	4 (5,8%)	1 (1,4%)
4	1 (1,4%)	0
p: 0,35		
RE	RTIO	EBRT
+	67 (97,1%)	60 (87%)
-	2 (2,9%)	9 (13%)
p: 0,028		
RP	RTIO	EBRT
+	51 (73,9%)	44 (63,7%)
-	18 (26,1%)	25 (36,3%)
p: 0,19		
HER 2 NEU	RTIO	EBRT
+	5 (7,2%)	3 (4,3%)
-	61 (88,4%)	66 (95,7%)
Indeterminado	3 (4,3%)	0
p: 0,17		
Ki 67	RTIO	EBRT
< 20	47 (68,1%)	45 (65,2%)
≥ 20	21 (30,4%)	24 (34,8%)
Indeterminado	1 (1,4%)	0
p: 0,49		

Abreviaturas: RTIO: Radioterapia intraoperatoria, EBRT: Radioterapia externa adyuvante a toda la mama, CDI: Carcinoma ductal infiltrante, CLI: Carcinoma lobulillar infiltrante, RE: Receptores estrogénicos, RP: Receptores progestágenos.

El grupo de RTIO recibió menos quimioterapia adyuvante (20,3%) que el grupo con de EBRT (30,4%), aunque recibió más HT adyuvante (92,75%) vs el grupo EBRT (82,6%) (tabla 2).

El 92,75% de las pacientes con EBRT completó su tratamiento. Posterior al análisis de los factores de riesgo de recaída histopatológicos por los radioterapeutas, se indicó RT complementaria al 33,33% de los pacientes con RTIO. La radioterapia externa complementaria para el grupo de RTIO fue completa en el 100% (tabla 2).

Los pacientes presentaron un inicio de RT promedio de 156 días, sólo 3 pacientes la recibieron durante las primeras 8 semanas de postoperatorio.

TABLA 2. Adyuvancia.

QT	RTIO (n=69)	EBRT (n=69)
SI	14 (20,3%)	21 (30,4%)
NO	55 (79,3%)	48 (69,6%)
HT	RTIO (n=69)	EBRT (n=69)
SI	64 (92,75%)	57 (82,6%)
NO	5 (7,25%)	12 (17,4%)
RT EXTERNA	RTIO (n=23)	EBRT (n=69)
COMPLETA	100 (100%)	64 (92,75%)
INCOMPLETA	0 (0%)	4 (5,8%)
NO RECIBIO	0 (0%)	1 (1,45%)

Abreviaturas: QT: Quimioterapia, RTIO: Radioterapia intraoperatoria, EBRT: Radioterapia externa a toda la mama, HT: Hormonoterapia, RT externa: Radioterapia externa.

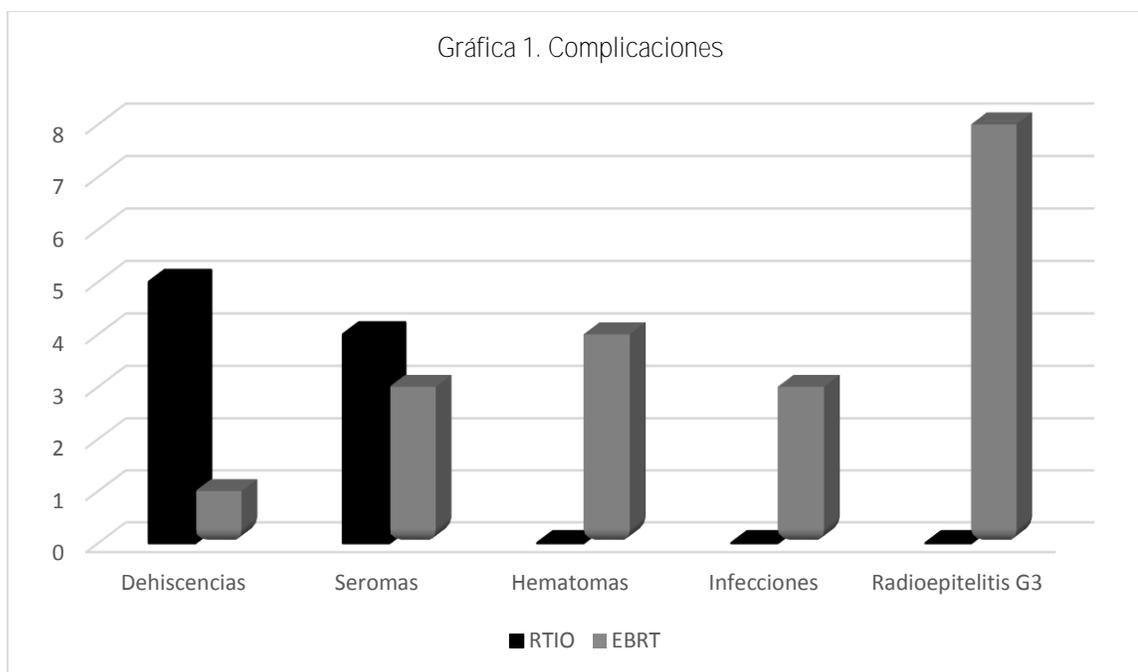
Los pacientes sometidos al grupo de RTIO se ahorraron en conjunto 1265 sesiones de Radioterapia.

Las complicaciones valoradas durante los primeros seis meses de postoperatorio o del término de la radioterapia externa fueron menores para el grupo de RTIO: 13,05% vs 27,5% del grupo de EBRT, con diferencia estadísticamente significativa, $p= 0.01$ (tabla 3, gráfica 1).

TABLA 3. Complicaciones.

COMPLICACIONES	RTIO	EBRT
DEHISCENCIAS	5 (7,25%)	1 (1,4%)
SEROMAS	4 (5,8%)	3 (4,3%)
HEMATOMAS	0	4 (5,8%)
INFECCIONES	0	3 (4,3%)
RADIOEPITELITIS G3	0	8 (11,59%)
TOTALES	9 (13,05%)	19 (27,54%)

Abreviaturas: RTIO: Radioterapia intraoperatoria; EBRT: Radioterapia externa adyuvante a toda la mama.



Abreviaturas: RTIO: Radioterapia intraoperatoria; EBRT: Radioterapia externa adyuvante a toda la mama.

Se realizó un análisis bivariado entre las complicaciones y la presencia de diabetes mellitus, tipo de cirugía y tipo de radioterapia, reportando sólo asociación entre las complicaciones y el tipo de radioterapia. No fueron analizados los pacientes anticoagulados, por la ausencia de anticoagulación. Dicho análisis se encuentra representado en la tabla 4.

Tabla 4. Análisis Bivariado.

Relación entre complicaciones con diabetes mellitus, tipo de cirugía y tipo de RT.

VARIABLE	RM	IC 95%	p
DIABETES MELLITUS	0,61	0,31 - 1,24	0,16
TIPO DE CIRUGÍA	0,95	0,43 - 2,13	0,9
TIPO DE RT	3,12	1,32 - 7,41	0,01

Abreviaturas: RT: Radioterapia; RM: Razón de Momios; IC: Intervalo de confianza; p: Probabilidad.

El seguimiento promedio fue de 669 días para el grupo de RTIO y 659 días para el grupo de EBRT, evidenciándose durante este lapso sólo una recaída local en el primer grupo (1,45%), lo que no representa diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

34 (49,28%) pacientes del grupo de RTIO viven en la ciudad de México, el 50,72% restante vive en otra entidad dentro del país, a una distancia promedio de 80,74 Km de la institución, ameritando sin tráfico de un promedio de 118 min en transporte público ó 70 min en transporte particular para llegar al INCan (22), lo cual está representado en la tabla 5.

34 (49,28%) pacientes del grupo de EBRT viven en la ciudad de México, el 50,72% restante vive en otra entidad dentro del país, a una distancia promedio de 94,43 Km del INCan, ameritando de un promedio de 162 min en transporte público u 84 min en transporte privado para llegar a la institución, sin tráfico (22) lo cual está representado en la tabla 5.

Tabla 5. Procedencia

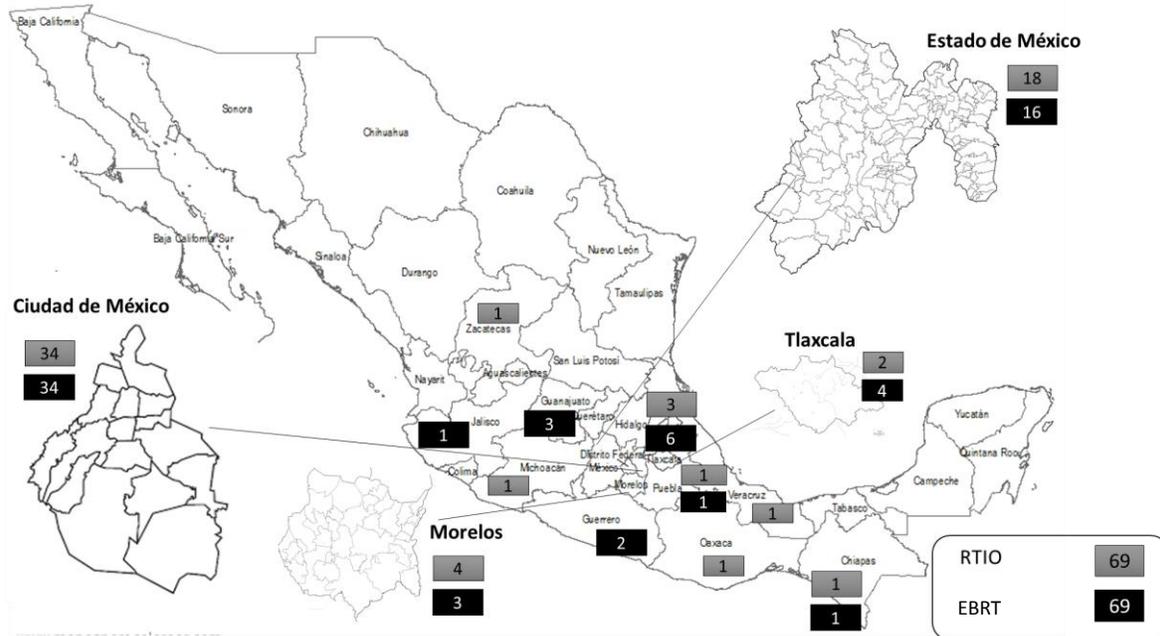
Grupo	Promedio de distancia (Km)	Promedio de tiempo en transporte público (min)	Promedio de tiempo en transporte particular (min)
RTIO	80,74	118	70
EBRT	94,43	162	84

Abreviaturas: RTIO: Radioterapia intraoperatoria; EBRT: Radioterapia externa adyuvante a toda la mama;

Km: Kilómetros; min: Minutos.

La representación de las procedencias por entidades federales se encuentra en las gráfica 2.

Gráfica 2. Procedencia de pacientes por entidad federal.



Abreviaturas: RTIO: Radioterapia intraoperatoria. EBRT: Radioterapia externa a toda la mama.

Los costos de radioterapia suministrados por el servicio de administración del Incan para los pacientes quienes recibieron RTIO fueron de 53491 pesos mexicanos y de 33578 pesos mexicanos para los pacientes con EBRT. Estos costos cubren el pago de los equipos, gastos de funcionamiento: personal y consumibles, gastos por mantenimiento y servicio, gastos por seguimiento de 2 años por el servicio de radioterapia a todos los pacientes.

X. DISCUSIÓN

Este es el primer trabajo de Radioterapia intraoperatoria en cáncer de mama en nuestra institución. Su publicación en revista científica sería la primera sobre el tema de Latinoamérica. Además de ser el primero que estudia los beneficios de la RTIO sobre la distancia y tiempo.

Nuestros resultados son consistentes en demostrar que la radioterapia intraoperatoria en cáncer de mama en etapa clínica temprana es menos mórbida que el tratamiento estándar de radioterapia externa a toda la mama adyuvante, con unas complicaciones de 13% para RTIO y 27,5% para EBRT ($p=0,021$), aunque debe destacarse que éstas difieren entre los dos grupos, siendo mayores el número de dehiscencias en el grupo de RTIO que en el de EBRT, y las radioepitelitis G3, hematomas e infecciones fueron mayores en el segundo grupo. Aun así, son cifras inferiores a las reportadas por Wenz y colaboradores de 32,26% para complicaciones G2 y G3 de pacientes sometidas a RTIO (20) y superiores a las reportadas por Zur y colaboradores de 5% para complicaciones G3 y G4 (21). Debe destacarse que la tasa de complicaciones de piel G3 y G4 reportadas por Vaidya en TARGIT son inferiores a las de nuestro trabajo, 0.23% para el grupo de RTIO y 0.75% para el grupo de EBRT, con significancia estadística ($p = 0.029$) (17). Una posible explicación puede ser el número de pacientes de cada estudio, resaltando que esta es la experiencia inicial en nuestra institución.

Nuestros pacientes iniciaron EBRT en un promedio de 156 días de postoperatorio, lo cual es muy tardío en relación a lo sugerido por la literatura internacional, donde sugieren iniciar durante las primeras 6-8 semanas de postoperatorio (5-10), situación que justifica impartir RTIO en nuestro centro.

Debe mencionarse que el 49,28 % de nuestros pacientes residen fuera la ciudad de México, con un promedio de tiempo para su movilización hasta el instituto de casi 3 horas por transporte público, sin considerar el tráfico. El recibir una sola dosis de Radioterapia es lo ideal para disminuir costos y tiempos de movilización de nuestros pacientes, además de lograr un cumplimiento del tratamiento adyuvante, la cual no fueron alcanzadas en el 7,25% de nuestros pacientes, cifras de cumplimiento de 92,75% lo cual es superior a las reportadas por la literatura internacional de 80-85% (10-11), sin embargo la meta debe ser alcanzar el 100%.

Sólo el 1,4% de los pacientes del grupo de RTIO presentaron recaídas locales, y ningún paciente del grupo de EBRT, lo cual son cifras muy bajas de recaídas sin significancia estadística, sin embargo, la literatura internacional sugiere que éstas sean valoradas como mínimo durante el lapso de 4 años (18), seguimiento el cual está en curso para nuestros pacientes.

Los costos de RTIO en nuestra institución son más elevados que los de EBRT, éstos deben de disminuir al aumentar el número de pacientes tratados, al dividir los costos de pago del equipo, mantenimiento, funcionamiento y servicio entre una población mayor. Sin embargo, hay que destacar que los costos de las radioterapias en nuestra institución son inferiores a las reportadas por otras instituciones, además el objetivo de este estudio no era establecer un análisis de costos.

XI. CONCLUSIONES

- El uso de RTIO es seguro, confiere menos complicaciones que la EBRT.
- En centros de salud donde no sea posible el inicio precoz de EBRT adyuvante (<8 semanas), el uso de RTIO confiere una alternativa.
- El uso de RTIO puede disminuir la saturación de los servicios de radioterapia. Lo cual representa además una disminución de tiempo y de los costos de movilización de los pacientes.
- El uso de RTIO representa mayor cumplimiento del tratamiento de radioterapia adyuvante, al alcanzarse ésta en una sola sesión, ahorrándose la movilización promedio de pacientes mayor de 4 horas por sesión.
- La presentación de una sola recaída en 623 días de seguimiento, representa que la RTIO como adyuvante de cirugía conservadora es un método terapéutico no inferior a administrar EBRT adyuvante, aunque la tasa de recaída y supervivencia global son recomendadas ser analizadas en un lapso mínimo de 4 años. Vigilancia que está en curso en nuestros pacientes.
- La RTIO es un tratamiento adyuvante aplicable en nuestro medio, justificado para nuestra población por ser un método fácil de recibir, más cómodo para el paciente y con menor morbilidad.

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. International Agency for Cancer Research. Globocan. [En línea] http://globocan.iarc.fr/Pages/burden_sel.aspx
2. Forouzanfar MH, Foreman KJ, Delossantos AM et al. Breast and Cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: A sistematic analysis. *Lancet* 2011; 378: 1461-1484.
3. 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* 347:1233–1241, 2002.
4. 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* 347: 1227–1232, 2002.
5. Darby S, **McGale P, Correa C, et al, and the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)**. 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; 378: 1707–16.
6. Lazovich D, Solomon CC, Thomas DB, et al: Breast conservation therapy in the United States following the 1990 National Institutes of Health Consensus Development Conference on the treatment of patients with early stage invasive breast carcinoma. *Cancer* 86: 628–637, 1999.
7. Morrow M, White J, Moughan J, et al: Factors predicting the use of breast-conserving therapy in stage I and II breast carcinoma. *J Clin Oncol* 19:2254–2262, 2001.
8. Polednak AP: Trends in, and predictors of, breast-conserving surgery and radiotherapy for breast cancer in Connecticut, 1988–1997. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53:157–163, 2002.
9. Athas WF, Adams-Cameron M, Hunt WC, et al: Travel distance to radiation therapy and receipt of radiotherapy following breast conserving surgery. *J Natl Cancer Inst* 92:269–271, 2000.
10. Bowden S. J., Fernando I. N., Burton A. Delaying Radiotherapy for the Delivery of Adjuvant Chemotherapy in the Combined Modality Treatment of Early Breast Cancer: Is It Disadvantageous and Could Combined Treatment be the Answer? *Clinical Oncology* (2006) 18: 247 – 256.
11. **Clarke DH, Le` MG, Sarrazin D**, et al. Analysis of loco-regional relapses in patients with early breast cancers treated by excision and radiotherapy: experience of the Institut Gustave - Roussy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11: 137 - 145.
12. Vaidya JS, Vyas JJ, Mitra I, et al. Multicentricity and its influence on conservative breast cancer treatment strategy. Hong Kong International Cancer Congress; Hong Kong; Nov 17–19, 1995. Abstract 44.4.
13. Vaidya JS, Vyas JJ, Chinoy RF, et al. Multicentricity of breast cancer: whole-organ analysis and clinical implications. *Br J Cancer* 1996; 74: 820–24.
14. Baum M, Vaidya JS, Mitra I. Multicentricity and recurrence of breast cancer. *Lancet* 1997; 349: 208.

15. Vaidya JS, Baum M, Tobias JS et al. The novel technique of delivering targeted intraoperative radiotherapy (TARGIT) for early breast cancer. *EJSO*. 2002; 28: 447-454.
16. Belletti B, Vaidya JS, D'Andrea S, et al. Targeted intraoperative radiotherapy impairs the stimulation of breast cancer cell proliferation and invasion caused by surgical wounding. *Clin Cancer Res* 14: 1325-1332.
17. 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: 603-613.
18. Silverstein MJ, Fastner G, Maluta S, et al. Intraoperative Radiation Therapy: A critical Analysis of the ELIOT and TARGIT Trials. Part 2-TARGIT. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 3793-3799.
19. Keshtgar MR, Williams NR, Bulsara M, et al. Objective assessment of cosmetic outcome after targeted intraoperative radiotherapy in breast cancer: results from a randomised controlled trial. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 140: 519-525.
20. Alvarado M, Mohan A, Esserman L, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Intraoperative Radiation Therapy for Early-Stage Breast Cancer. *Annals of surgical oncology* 2013; 20: 2873-2880.
21. Greenup RA, Camp MS, Taghian AG, Buckley J, Coopey SB, Gadd M, et al. Cost comparison of radiation treatment options after lumpectomy for breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012;19: 3275–81.
22. <https://maps.google.com>
Wenz F, Welzel G, Blank E, et al. Intraoperative Radiotherapy as a boost during breast-conserving surgery using low kilovoltage X Rays: The first years of experience with a novel approach. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*, 2010; 77: 1309-1314.
23. Zur M, Shai A, Levi M, et al. Short term complications of intraoperative radiotherapy for early breast cancer. *J Surg Oncol*. 2016;

XIII. ANEXOS

Foto 1: Aplicador esférico del Intrabeam en la cavidad de la lumpectomía



Foto 2: Fijación del aplicador a piel.

