

Radioterapia intraoperatoria en cáncer de mama

J. M. Sousa Vaquero

Servicio de Cirugía General y del Aparato digestivo. Unidad de Mama de los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla

Introducción

El tratamiento convencional del cáncer de mama en estadios iniciales (I y II) consiste en el tratamiento quirúrgico del tumor primario mediante mastectomía o cirugía conservadora de la mama, ambas en combinación con la disección de los ganglios linfáticos axilares o la biopsia del ganglio centinela (1,2).

La cirugía conservadora normalmente se acompaña de radioterapia externa postoperatoria o también llamada adyuvante, en cambio, en la mastectomía solo se recomienda en los casos de alto riesgo de recidiva local, definida por el tamaño del tumor y la afectación de los ganglios linfáticos. Los pacientes con mayor riesgo son aquellas con 4 o más ganglios positivos, tumores primarios grandes (T3-T4) y márgenes de resección positivos (3).

La radioterapia adyuvante a la cirugía conservadora generalmente se administra 6 semanas después de la cirugía, excepto si la paciente recibe quimioterapia adyuvante en cuyo caso se puede retrasar. Se recomiendan dosis fraccionadas diarias durante 5-6 semanas (45-50Gy y fracciones 1,8-2,0Gy) y una sobreimpresión "boost" sobre el lecho de tumorectomía. Una dosis de sobreimpresión entre 10-16Gy reducen el riesgo de recurrencia local sobre un 5% a los 10.8 años y en pacientes menores de 40 años la reducción de recurrencia disminuyó del 23.9% al 13.5% a favor del boost (4, 5, 6).

Si existen ganglios positivos después de la mastectomía, la radioterapia reduce el riesgo de recurrencia local a 5 años de un 23% a un 6%. En mujeres con 1 a 3 ganglios positivos la tasa de recurrencia local a 5 años se reduce con radioterapia un 12%, y en caso de estar comprometidos 4 o más ganglios se reduce un 14% (1).

La tasa de recurrencia local en una mama sometida a tratamiento conservador es superior al 20% y varía en función de la técnica quirúrgica utilizada, produciéndose aproximadamente el 85% de las recidivas locales en los tejidos adyacentes al tumor primario tras la cirugía conservadora. El 85% de las recurrencias se producen durante los primeros 5 años tras el diagnóstico. Mientras que en el estadio I se producen entre un 10%-30% de recurrencias a los 10 años tras el tratamiento, en el estadio II son entre un 40%-50% a los 5 años y tras la administración de radioterapia post-quirúrgica las recurrencias locales ocurren en menos del 10% de los casos (7, 8).

Radioterapia intraoperatoria

En las últimas décadas se han producido avances en las técnicas de radiación intraoperatoria como parte integrante del tratamiento combinado en diversos tipos de tumores particularmente en los estadios localmente avanzados como el de cabeza y cuello, abdominales o torácicos, y más recientemente en los estadios iniciales del cáncer de mama, en combinación con la radioterapia externa (7, 9). Para diversas neoplasias la probabilidad de mejorar el control local aumenta al elevar la dosis de radiación. Sin embargo, la dosis máxima tolerable es limitada debido al riesgo de dañar estructuras adyacentes sanas (10). La incorporación de la RIO a los métodos convencionales de tratamiento podría mejorar el control local de la enfermedad y la supervivencia en diversas neoplasias primarias o localmente recurrentes (7). Además, permite la administración de una elevada dosis de radiación ionizante durante la intervención quirúrgica sobre el tumor en el lecho quirúrgico con el objetivo de mejorar el control local de la enfermedad y disminuir toxicidad por menor irradiación de tejidos sanos (11).

La RIO se ha descrito en dos modalidades alternativas pero complementarias: electron beam (IOERT) liberada mediante aceleradores lineales y braquiterapia en altas dosis (HDR-IORT). Ambas técnicas han evolucionado en los últimos años permitiendo la aplicación de tratamientos técnicamente más sofisticados manteniendo la misma filosofía de alcanzar ma-

Correspondencia: José María Sousa Vaquero. Unidad de Mama. Servicio de Cirugía General y del Aparato digestivo. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Av. Manuel Siurot, s/n. 41013 Sevilla

yores dosis de radiación eficaces sin aumentar la incidencia de complicaciones, ya que las estructuras sensibles se desplazan o protegen en el momento de administrar la radiación (7, 10).

Entre las ventajas que ofrece la RIO sobre la radioterapia convencional externa (EBRT) destaca el que permite la administración de una única dosis de radiación bajo inspección visual, directa y palpable del tumor en lugar de las técnicas basadas en la "simulación" y en la "aproximación" del área, permitiendo un tratamiento más específico. Además presenta una mayor homogeneidad en la distribución de la dosis, permite la posibilidad de excluir del campo de irradiación los tejidos sin afectación tumoral y las estructuras sensibles, ya sea por desplazamiento o por protección de las mismas, elimina la demora entre la cirugía y la radioterapia, y ofrece una alternativa en aquellas pacientes en los que no está indicada la aplicación de radioterapia externa (5, 12, 9, 10). El principal inconveniente es el elevado riesgo de aparición de efectos adversos tardíos como la fibrosis (10).

Se considera que una dosis de RIO presenta una efectividad biológica equivalente a la administración convencional de 2-3 dosis de radioterapia externa fraccionada, es decir, la administración de una dosis 20Gy de RIO equivale a la administración de 40-60Gy de manera convencional (7). Cuando se combinan dosis de 45-50Gy de radiación externa convencional (EBRT) con dosis de RIO entre 10-20Gy se alcanzan mayores tasas de control local especialmente en el control de la enfermedad residual. Una dosis de 10Gy de RIO seguida de 45-50Gy de EBRT produce un efecto equivalente a la administración de 70-80Gy, de 75- 87,5Gy con 15Gy y de 85-100Gy con 20Gy (20, 34, 36). La dosis de RIO varía en función de la enfermedad residual presente tras la cirugía y de la posibilidad de aplicación de radioterapia externa. En el caso de pacientes que han recibido previamente entre 45-54Gy se aplican dosis de RIO entre 10-20Gy (10-12,5Gy para residuos microscópicos y de 15-20Gy para enfermedad macroscópica) (10).

En lo referente al cáncer de mama, en los últimos años se ha producido un interés creciente por las técnicas de radioterapia diseñadas para tratar solo la parte de la mama considerada de mayor riesgo de recurrencia local obteniendo resultados prometedores (13) siempre en estadios iniciales de la enfermedad. La razón de estas investigaciones se centran en que en la mayoría de las recidivas locales, en torno al 80% o más, se producen en tejidos adyacentes al tumor primario tras la cirugía conservadora y EBRT (7,14,15). La tolerancia del tejido mamario no permite, incluso pasados los años, un segundo ciclo completo de radioterapia sobre toda la mama tras una segunda cirugía, por lo que se investigan las dosis máximas tolerables tras cirugía conservadora (7,15). Veronesi y Orecchia investigan la introducción de dosis de RIO de 21Gy sin radioterapia externa complementaria en el tratamiento conservador de la mama cuando el tumor presenta un tamaño menor a 2,5 cm (10).

La radioterapia intraoperatoria es una técnica que requiere un sistema organizativo complejo diseñado específicamente para coordinar este tipo de tratamiento que precisa de la colaboración de un equipo multidisciplinar que cuente con cirujanos, oncólogos, radioterapeutas, radiofísicos, anestesiólogos y personal de enfermería entre otros, aunque la mayor responsabilidad recae en el radioterapeuta. Existen dos posibilidades

para su aplicación dependiendo del equipo de radiación utilizado: utilizar las salas del acelerador lineal, debidamente acondicionadas, donde el paciente es transportado durante la intervención desde el quirófano hasta la sala o gracias al desarrollo de los aceleradores lineales portátiles (Linac, Novac-7, Mobetron, Intrabeam) aplicarla en el propio quirófano (7,15). Todas ellas requieren una amplia inversión en infraestructuras y el desarrollo de un protocolo detallado en el que se indiquen los criterios de aplicación de la RIO (tamaño del aplicador, ángulo de bisel, energía y dosis total de cada procedimiento, duración del procedimiento quirúrgico, exposición del área, colocación del aplicador de radiación y movilización de órganos y estructuras normales fuera del campo irradiado, etc.), los criterios de selección de los pacientes (basados en la extensión loco-regional, resecabilidad quirúrgica, condiciones anatómicas postquirúrgicas para la ejecución de la RIO, etc.) y las responsabilidades de todos los profesionales implicados (9,16).

En la tabla I se resumen los resultados de las revisiones sistemáticas sobre RIO en cáncer de mama.

Actualmente en los Estados Unidos se encuentran en fase de desarrollo seis ensayos clínicos y cuatro en fase de reclutamiento, financiados por el National Institutes of Health, agencias federales (FDA) o industrias privadas. Se investiga el uso de la RIO en el tratamiento de los estadios iniciales del cáncer de mama (invasivo o in situ) tras diversas modalidades de intervención quirúrgica (cirugía convencional, disección ganglios linfáticos axilares, biopsia del ganglio centinela). Dos de ellos se realizan en mujeres de edad avanzada.

También hay un ensayo clínico desarrollado en Europa (Reino Unido), en el que se compara la radioterapia intraoperatoria con la radioterapia externa convencional tras cirugía conservadora en las etapas iniciales del cáncer de mama. Este ensayo se encuentra en fase de reclutamiento.

Ha sido publicado el estudio TARGIT-A en Lancet por Vaydia et al. Este ensayo clínico aleatorizado asignó a 1113 pacientes a radioterapia intraoperatoria y a 1025 a radioterapia externa. El resultado primario fue la recurrencia local en la mama conservada. La recurrencia local a los 4 años fue de 1,25% en el brazo de RIO frente a un 0,95% en el brazo de radioterapia externa. Los efectos adversos y la toxicidad fueron muy parecidos en ambos grupos. En cuanto a la toxicidad debida a la radioterapia fue menor en el grupo de RIO que en el de radioterapia externa (0,5% vs 2,1%). Los autores consideran que la RIO debe considerarse como alternativa a la radioterapia externa en mujeres con carcinoma ductal invasivo (17).

Los resultados sobre eficacia biológica y control local de la enfermedad son buenos y superiores al tratamiento convencional. La mayor homogeneidad en la distribución de la dosis, la exclusión del campo de radiación de las estructuras o tejidos no afectados, la eliminación de la demora existente entre la cirugía y la radioterapia o el acortar la duración total del tratamiento de radioterapia y el número de veces que la paciente debe acudir al hospital para la administración del tratamiento hacen que la RIO sea considerada como una alternativa prometedora en el tratamiento del cáncer de mama primario no avanzado. Sin embargo, no se han podido establecer conclusiones definitivas con la evidencia disponible, habiendo que esperar a la publicación de los resultados de los ensayos clínicos en marcha.

Tabla 1

<i>Autor/año</i>	<i>Núm. estudios incluidos</i>	<i>Conclusiones generales</i>	<i>Conclusiones cáncer de mama</i>
Skandarajah et al. (2009) ⁴⁶	· 77 estudios · publicaciones entre 1965-2008 · 13 estudios sobre cáncer de mama	· La adición de RIO mejora el control local, pero no la supervivencia global.	· No recomiendan el uso de la RIO en los estadios iniciales o localmente recurrentes fuera de ensayos clínicos.
Sauer et al. (2005) ⁴⁵	· 18 estudios (10 braquiterapia, 8 IORT) · publicaciones hasta 2004.	· RL: 1,4% (n=2) · Seguimiento: 8-24 meses	· Consideran la irradiación parcial de la mama experimental. · Sugieren que puede ser una alternativa apropiada para determinados pacientes con cáncer de mama.
Cuncis-Hearn et al. (2004) ¹⁷	· 7 estudios · publicaciones hasta 2002.	RIO · RL: 0% 2 años; 29% 10 años · SLE: no indica · SG >85% (3 estudios seguim 5-10 años)	· Evidencia disponible de baja calidad no pudiendo realizar conclusiones definitivas
		CONVENCIONAL: · RL: 6,4% ~10 años · SLE: 86% 5 años; 70% 6 años · SG >90% 5 años (65%· 79% 5-10 años)	

RL: recurrencias locales, SLE: supervivencia libre de enfermedad, SG: supervivencia global

En cuanto a las limitaciones de la RIO hay que decir que la irradiación previa de la mama es considerada una contraindicación para la administración de la RIO sobre la mama o el tórax ya que conlleva un alto riesgo de desarrollar complicaciones a largo plazo como necrosis en los tejidos blandos, toxicidad en el corazón o pulmones, fibrosis o dolor severo. Una de las limitaciones de la RIO es que la irradiación se suele realizar antes de conocer el análisis anatómico-patológico de la pieza quirúrgica, por lo que las pacientes tratadas con RIO que presenten márgenes quirúrgicos inadecuados podrían precisar radiación externa posterior incrementando posiblemente la morbilidad asociada a la radioterapia (14).

Conclusiones

La evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de la utilización de la RIO es de baja calidad correspondiéndose la mayoría con series de casos. La evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de la RIO en el tratamiento del cáncer de mama indica que este tratamiento puede ser equiparable a la radioterapia postoperatoria externa en cánceres de mama en estadios iniciales.

En el tratamiento de las etapas iniciales del cáncer de mama primario (T1-2 No), la asociación de la RIO al tratamiento convencional con cirugía y EBRT se asocia con una baja incidencia de recurrencias locales por lo que se considera una técnica eficaz, mostrando un control local de la enfermedad superior al 98% a los 4 años. La supervivencia global es ligeramente superior al tratamiento estándar con EBRT.

No hay evidencia del papel que puede jugar la RIO en tumores de mama avanzados o recurrentes, ni tampoco de

las complicaciones a largo plazo que podría presentar sobre pacientes previamente radiadas.

No se encontró una asociación clara entre el intervalo de tiempo transcurrido desde la administración de la RIO y EBRT y el fracaso local, sin embargo parece indicarse mayor número de complicaciones crónicas de grado moderado (III) (fibrosis, telangiectasia, edema, retracción de la piel, hiperpigmentación y dolor) con intervalos de tiempo inferiores a 30 días.

La utilización de la RIO en el tratamiento del cáncer de mama primario inicial como única modalidad de tratamiento tras cirugía conservadora utilizando dosis de 21Gy sin la administración posterior de EBRT sobre pacientes de bajo riesgo de desarrollar recurrencias locales (tumores <2,5cm), parece mostrar resultados sobre control local ligeramente superiores al boost postoperatorio convencional, sin embargo la evidencia disponible es escasa (sólo 2 estudios) no pudiendo establecer conclusiones definitivas al respecto. Su utilización como única radiación podría considerarse como una alternativa en aquellas pacientes sobre las que resulta crítico administrar EBRT tras cirugía conservadora (enfermedad Hodking, cardiopatía severa, mamoplastia de aumento, cicatrización hipertrófica procedente de quemaduras o vitiligo) aunque es necesaria la realización de más estudios para poder confirmar estos resultados.

En cuanto a la seguridad, la mayoría de las complicaciones agudas fueron de carácter leve-moderado, siendo la incidencia de complicaciones crónicas severas muy escasa (<2%) por lo que se considera una técnica segura. Las complicaciones más habituales fueron de tipo cutáneo destacando la fibrosis, la liponecrosis, el edema, el eritema o los problemas de cicatrización como los más frecuentes.

El desarrollo de fibrosis fue progresivo durante los primeros

meses tras la cirugía, alcanzado su máximo a los 24 meses, observándose mayor incidencia y severidad de las mismas con las mayores dosis de RIO (≥ 22 -24Gy). Además la RIO presenta mayor número de distorsiones estructurales y edema que la radioterapia convencional (mamografía), siendo especialmente evidentes a los 12 meses con la aparición de necrosis y calcificaciones.

No se ha observado un beneficio significativo en términos de supervivencia global con la asociación de la RIO al tratamiento estándar de los estadios iniciales del cáncer de mama de pacientes de bajo riesgo en comparación con el tratamiento convencional basado en cirugía conservadora y EBRT posterior

La radioterapia intraoperatoria en cáncer de mama es una técnica prometedora. Sin embargo, antes de ser introducida en la práctica clínica, deberían de realizarse estudios rigurosos para conocer con detalle el papel terapéutico que ocupa en el tratamiento del cáncer de mama. La evidencia indica claramente que su principal utilidad potencial es en el tratamiento de tumores de mama en estadios tempranos, en fases T1 y T2.. En definitiva, la RIO podría ser utilizada en pacientes con cáncer de mama inicial pero en centros altamente especializados y que cuenten con la preparación necesaria (también contando la atención multidisciplinaria y aspectos organizativos y de coordinación), habiendo que esperar a estudios más rigurosos para conocer la verdadera efectividad de la RIO y el papel que ocupa en el esquema terapéutico del cáncer de mama.

Bibliografía

1. National Cancer Institute. Cáncer de seno (mama): Tratamiento (PDQ®) [Internet]. Bethesda: National Cancer Institute [citado 07 jul 2009]. Disponible en: <http://www.gcancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/seno/healthprofessional>
2. Pestalozzi B, Luporsi-Gely E, Jost L, Bergh J. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up of primary breast cancer. *Ann Oncol*. 2005;16(Supplement 1):17.
3. Cuncins-Hearn A, Saunders C, Walsh D, Borg M, Buckingham J, Frizelle F, et al. A systematic review of intraoperative radiotherapy in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2004;85(3):271-80.
4. Cuncins-Hearn A, Saunders C, Walsh D, Borg M, Buckingham J, Frizelle F, et al. A systematic review of intraoperative radiotherapy in early stage breast cancer. Stepney, SA: Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures - Surgical (ASERNIP-S); 2002.
5. National Breast Cancer Centre. The use of intraoperative radiotherapy for the treatment of patients with early breast cancer. Camperdown: National Breast Cancer Centre; 2007 [citado 11 jun 2010]. Disponible en: www.nbcc.org.au/.../iort-the-use-of-intraoperative-radiotherapy-for-the-treatment-of-patients-with-early-breast-cancer
6. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol*. 2007;25(22):3259-65.
7. Willett CG, Czito BG, Tyler DS. Intraoperative radiation therapy. *J Clin Oncol*. 2007;25(8):971-7.
8. Veronesi U, Gatti G, Luini A, Intra M, Orecchia R, Borgen P, et al. Intraoperative radiation therapy for breast cancer: Technical notes. *Breast J*. 2003;9(2):106-12.
9. Orecchia R, Ciocca M, Tosi G, Franzetti S, Luini A, Gatti G, et al. Intraoperative electron beam radiotherapy (ELIOT) to the breast: a need for a quality assurance programme. *Breast*. 2005;14(6):541-6.
10. Calvo FA, Meirino RM, Orecchia R. Intraoperative radiation therapy - First part: Rationale and techniques. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2006;59(2):106-15.
11. Orecchia R, Ciocca M, Lazzari R, Garibaldi C, Leonardi MC, Luini A, et al. Intraoperative radiation therapy with electrons (ELIOT) in early-stage breast cancer. *Breast*. 2003;12(6):483-90.
12. Cuncins-Hearn A, Saunders C, Walsh D, Borg M, Buckingham J, Frizelle F, et al. A systematic review of intraoperative radiotherapy in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2004;85(3):271-80.
13. Orecchia R, Jerezek-Fossa BA, Ciocca M, Vavassori A, Cambria R, Cattani F, et al. Intraoperative radiotherapy for locally advanced prostate cancer: treatment technique and ultrasound-based analysis of dose distribution. *Anticancer Res*. 2007;27(5B):3471-6.
14. Holmes DR, Baum M, Joseph D. The TARGIT trial: targeted intraoperative radiation therapy versus conventional postoperative whole-breast radiotherapy after breast-conserving surgery for the management of early-stage invasive breast Cancer (a trial update). *Am J Surg*. 2007;194(4):507-10.
15. Kraus-Tiefenbacher U, Bauer L, Scheda A, Schoeber C, Schaefer J, Steil V, et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) is an option for patients with localized breast recurrences after previous external-beam radiotherapy. *BMC Cancer*. 2007;7:178
16. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). Radioterapia intraoperatoria. Madrid: AETS, Instituto de Salud Carlos III; 1999. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Informe No.: 22.
17. Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS, Bulsara M, Wenz F, Saunders C, et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet*. 2010, 5 jun.