

COMPARACIÓN DE RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA Y RADIOTERAPIA EXTERNA EN CÁNCER DE MAMA TEMPRANO

SANDRA MAYLÍ DELGADO VILLAVERDE, LIZBETH ARLYN LACHIRA YPARRAGUIRRE, RUBÉN DEL CASTILLO PÁCORA

ESCUELA DE MEDICINA, UNIVERSIDAD PERUANA DE CIENCIAS APLICADAS. SOCIEDAD CIENTÍFICA DE ESTUDIANTES DE MEDICINA, DEPARTAMENTO DE RADIONCOLOGÍA, CLÍNICA DELGADO-AUNA. PERÚ

RESUMEN

OBJETIVO: El cáncer de mama es más frecuente en mujeres y la segunda con mayor tasa de mortalidad en Perú a pesar de la existencia de avanzadas técnicas oncológicas. Planteamos comparar radioterapia externa con radioterapia intraoperatoria en el tratamiento temprano. Esta última, técnica de concentración de dosis, cuenta con poca experiencia a nivel nacional. **MÉTODO:** Estudio observacional, analítico de cohortes retrospectivo, con análisis bivariado para las variables dependientes; recurrencia local ipsilateral, toxicidad, supervivencia con las variables independientes. La diferencia entre estos grupos fue analizada con modelo multivariado de regresión tipo Cox, para obtener *hazard ratio*. Análisis de supervivencia se calculó mediante método Kaplan-Meier, y la diferencia fue sometida a prueba *log rank*. **RESULTADOS:** De un total de 482 pacientes con cáncer de mama temprano; 166 recibieron radioterapia intraoperatoria, 316 recibieron externa convencional, con una mediana de seguimiento de 54 meses (RIC 27,1-63,4). La supervivencia global fue de 96,47 % a los 2 años (98,8 % intraoperatoria vs. 95,25 % externa), el análisis multivariado no mostró diferencia significativa. La supervivencia libre de enfermedad fue 98,27 % (97,97 % intraoperatoria vs. 98,73 % externa). **CONCLUSIONES:** La recurrencia local ipsilateral de radioterapia externa no fue inferior al de intraoperatoria y la toxicidad reportada como radio-dermitis aguda fue mayor en el grupo que recibió externa ($P < 0,05$). Nuestro estudio es el primero en Perú que sugiere que dar radioterapia intraoperatoria es al menos tan efectivo y con menor efecto colateral que la externa convencional.

PALABRAS CLAVE: Mama, cáncer, radioterapia, intraoperatoria, recurrencia.

SUMMARY

OBJECTIVE: Breast cancer is more frequent in women and the second with highest mortality rate in Peru despite the existence of advanced oncological techniques. We propose to compare external radiotherapy with intraoperative radiotherapy in early treatment. The intraoperative uses a dose concentration technique, has little experience at the national level. **METHOD:** An observational, analytical, retrospective cohort study was carried out, with bivariate analysis for the dependent variables, ipsilateral local recurrence, toxicity, and survival with independent variables. The difference between these groups was analyzed with multivariate Cox-type regression model to obtain the hazard ratio. Survival analysis was calculated using the Kaplan-Meier method, and the difference was subjected to the log rank test. **RESULTS:** A total of 482 patients with early breast cancer; 166 received intraoperative radiation therapy and 316 received conventional external, with a median follow-up of 54 months (IQR 27.1-63.4). The overall survival was 96.47 % at 2 years (98.8 % intraoperative vs. 95.25 % external), the multivariate analysis did not show a significant difference. The disease free survival was 98.27 % (97.97 % intraoperative vs. 98.3 % external). **CONCLUSION:** The local ipsilateral recurrence of external radiation was not inferior to that of and the toxicity reported as acute radio-dermatitis was higher in the group that received external radiation ($P < 0.05$). Our study is the first in Peru to suggest that giving intraoperative radiation therapy is at least as effective and with fewer side effects than conventional external radiation.

KEY WORDS: Breast, cancer, radiation therapy, intraoperative, recurrence.

Recibido: 10/11/2021 Revisado: 03/01/2022

Aceptado para publicación: 12/02/2022

Correspondencia: Sandra Maylí Delgado Villaverde, Av. Luis Braille #1368 Departamento 304 Torre 1, Cercado de Lima, #964023216, E-mail: nani19952612@gmail.com

Esta obra está bajo una Licencia *Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International* Licens

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) es uno de los mayores problemas de salud pública del mundo, porque es el segundo cáncer más diagnosticado en mujeres y la principal causa de muerte en ellas ⁽¹⁻³⁾. Para Perú, el registro GLOBOCAN 2018 estima que el cáncer de mama también es la neoplasia más frecuente en mujeres y la segunda con mayor tasa de mortalidad femenina (10,3 por 100 000 habitantes) ⁽³⁾. La estadificación se basa en el sistema TNM, que incluye una evaluación clínica y patológica de acuerdo con el manual de estadificación del cáncer de la *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* de 2018 ⁽⁴⁾. Su objetivo es orientar el tratamiento e informar el pronóstico del paciente, que depende del estadio clínico en el que se encuentre ⁽⁵⁾. El tumor se puede clasificar en 5 estadios clínicos; 0, IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC, IV; de los cuales 0, I y II se consideran estadios clínicos tempranos y pueden someterse a un tratamiento convencional de extirpación quirúrgica del tumor primario, disección de ganglios linfáticos y terapia sistémica adyuvante como: quimioterapia, terapia hormonal o terapia anti-HER2 ⁽⁶⁾.

El CM temprano se aborda con cirugía porque elimina toda la enfermedad. Sin embargo, las células microscópicas pueden permanecer en el lecho quirúrgico y convertirse en una posible recurrencia. Por lo tanto, los Institutos Nacionales de Salud de EE.UU recomiendan la radioterapia después de la cirugía de conservación de la mama para reducir el riesgo de enfermedad microscópica ⁽⁷⁾. La radioterapia externa convencional (RE) administra fracciones de una dosis completa durante períodos de 5-6 semanas después de la cirugía con un acelerador lineal de rayos X de alta energía. Sin embargo, otra alternativa es la radioterapia intraoperatoria (RIO); que, a diferencia de la RE, da radiación

localizada dentro del acto quirúrgico en una sola sesión ^(7,8); es decir, menos visitas al centro oncológico ⁽⁹⁾.

La RIO puede administrarse con o sin radioterapia complementaria para reforzar el efecto de la radiación inicial y en función de las características clínico-patológicas del paciente. Los criterios para recibir solo RIO o también llamado TARGIT-A son: tener más de 50 años, T1N0 e inmunofenotipo luminal A, mientras recibas RIO más esquema RE complementario o TARGIT-B es ser mayor o menor de 50 años, pero con factores de riesgo (receptor de estrógeno o progesterona -, HER2 +, ganglios linfáticos +, grado nuclear 3, infiltración linfovascular + y KI67 > 14 %) ^(10,11). En 2015, se publicó un estudio en que comparaba el tratamiento con RIO vs., el tratamiento con RE durante 5 años. La recurrencia fue de 3,3 % y 1,3 % respectivamente, la toxicidad como radiodermatitis y toxicidad cardíaca fue menor con RIO, así como mejor resultado cosmético y calidad de vida ⁽¹¹⁾. En general, para las mujeres con CM precoz, el tratamiento con RIO fue tan eficaz y probablemente más seguro que la RE adyuvante.

Un análisis económico de la salud del Reino Unido de 2016 informó que la administración de RIO en lugar de RE en pacientes seleccionados correctamente puede generar ahorros de £ 8-9,1 millones cada año para su sistema de atención médica ⁽¹²⁾. Por tanto, incluir este tratamiento coadyuvante en los programas de oncología de salud pública en CM temprano también sería rentable para el sistema sanitario. En Perú, el departamento de radioterapia del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) utiliza RIO en sus pacientes desde 2014 y la clínica oncológica privada desde 2106. Por lo tanto, es importante evaluar comparativamente la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG) en 2 a 3 años en pacientes con cáncer de mama temprano entre

los años 2016-2018. De esta forma, generar evidencia útil para ampliar la cobertura del RIO para más pacientes oncológicos disponibles que lo requieran ⁽¹³⁾.

El tema es de interés en salud pública porque el cáncer de mama sigue siendo una de las principales causas de muerte en las mujeres Peruanas a pesar de la existencia de tratamientos comprobados como la RIO; sin embargo, aunque ya se aplica en algunas instituciones, todavía no existen publicaciones que promuevan su uso en el país. Por ello, proponemos comparar los resultados del uso de la técnica RIO y RE y el seguimiento clínico y patológico que tuvieron las pacientes.

MÉTODO

Se realizó un estudio de cohorte observacional, analítico y retrospectivo con análisis de supervivencia mediante revisión de historias clínicas computarizadas. Aunque un estudio observacional no evalúa efectividad o eficacia, es más rápido y también permite comparar resultados para diferentes tratamientos ⁽¹⁴⁻¹⁷⁾.

La población se definió como todas las pacientes con cáncer de mama temprano que recibieron RIO o RE convencional adyuvante a cirugía de conservación durante los años 2016 a 2018 en una clínica oncológica privada, que cumplieron con los criterios de inclusión; que fueron: pacientes con cáncer de mama precoz menores de 50 años o mayores de 50 con factores de riesgo, sometidos a cirugía de conservación, que presenten anatomía patológica, resultados inmunohistoquímicos (luminal A, luminal B, Her2 +, triple positivo y triple negativo) y pacientes que recibieron RIO con / sin RE complementario o *boost* con RE convencional adyuvante a la cirugía de conservación, con datos de control de la enfermedad.

Calculamos el tamaño de la muestra y

la potencia estadística para las curvas de supervivencia a partir del estudio de Livi y col. ⁽¹⁸⁾, la supervivencia en RIO fue del 99,4 % y en RE fue del 96,6 %. Con estos parámetros, una potencia del 80 %, una significancia del 95 % y una relación de tamaños de muestra (N2 / N1) de 2, la muestra está formada por 157 pacientes que recibieron RIO y 314 que recibieron RE convencional. Se decidió considerar un total de 482 pacientes como muestra representativa de la población (RIO 166, RE 316). En cuanto a este último tramo de la población seleccionada, a pesar de ser pacientes que tienen acceso a un servicio de salud privado, comparten características de la diversidad étnica, genética y ambiental existente en el país; nos permite considerar que los resultados pueden no ser diferentes a los de la mayoría de la población femenina peruana.

La clínica privada oncológica se encuentra ubicada en el distrito de San Isidro, Lima. El estudio se realizó durante el 2020 y 2021 con datos obtenidos del 2016 al 2018 de las historias clínicas informatizadas.

Las variables dependientes fueron; estado vivo/muerto, recidiva local ipsilateral que corresponde a la suma de la recidiva local entendida como la reaparición del cáncer de mama en el cuadrante en el que surgió el primario, más la aparición de nuevos tumores de mama ipsilaterales pero no necesariamente en el mismo cuadrante ⁽¹⁸⁾. Recurrencia a distancia, SG, SLE y toxicidad.

Las variables independientes fueron; seguimiento en meses, edad al diagnóstico en forma numérica y categórica (<50 años, ≥ 50 años), lateralidad del cáncer de mama (izquierda, derecha), grado histológico (grado nuclear bajo G1, grado nuclear intermedio G2 y grado nuclear alto G3), estadio clínico (IA, IB, II A, II B, III A, III B), tamaño del tumor en forma numérica y categórica (tumores T1 ≤ 20 mm, T2 > 20 mm y <50 mm, T3 > 50 mm, T4 de cualquier tamaño con extensión directa al tórax

y/o piel), subtipo molecular (luminal A, luminal B, Her2, triple positivo y triple negativo). Tipo de radioterapia (RIO y RE + *boost*), dosis de cada uno respectivamente en forma numérica y medidas en Gy o cGy.

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Se obtuvo una base de datos en formato Excel de todos los pacientes que recibieron algún tipo de radioterapia por CM precoz durante los años 2016-2018 (RIO comenzó a aplicarse en la clínica desde 2016), luego se verificaron los datos, así como el cumplimiento de los criterios de selección postulados. La base de datos fue revisada por los investigadores para evitar errores de omisión o duplicación. Finalmente, la base de datos se importó en formato *Stata / IC 14.0* (*StataCorp, College Station, EE.UU*) para el análisis.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se describieron las variables socio-demográficas, clínico-patológicas, tipo de radioterapia recibida, según las variables dependientes descritas. También se realizó un análisis comparativo de la incidencia de recidiva local ipsilateral de RIO vs. RE con *boost* ⁽¹⁸⁾, toxicidad y supervivencia en pacientes con cáncer de mama temprano que se sometieron a cirugía de conservación durante los años 2016-2018. Cabe señalar que la incidencia estudiada fue sobre la recurrencia de la enfermedad, no sobre la incidencia de cáncer de mama.

Se utilizó como base el ensayo clínico ELIOT para comparar la incidencia de recidiva local ipsilateral en ambos grupos, así como el ensayo clínico TARGIT-A publicado en 2014 y TARGIT-A en 2020 de 5 años de seguimiento, donde fue tratado de determinar si la RIO puede reemplazar eficazmente a la RE en el cáncer de mama temprano ^(19, 20).

Para el estudio de la recidiva se realizó un análisis de no inferioridad, para lo cual se

estableció un margen de no inferioridad del 2,5 %. Esto se decidió en base al ensayo clínico TARGIT-A publicado en 2020 ⁽¹⁹⁾. Este estudio establece que el análisis de no inferioridad debe calcularse con la diferencia de las proporciones binomiales de las tasas de recidiva local ipsilateral a los 5 años de ambos grupos y se considerará la no inferioridad si esta diferencia no cruza el 2,5 % con un IC del 95 %. El mismo procedimiento se llevó a cabo para esta investigación y manteniendo el mismo margen de inferioridad.

Asimismo, se realizó un análisis univariado con frecuencias absolutas y relativas para las características generales de la población estudiada. Las variables numéricas como la edad se describieron con media y desviación estándar (DS) por ser una variable con distribución normal; mientras que el tiempo de seguimiento, el tamaño tumoral, la SG y SLE en meses se describieron con mediana y rangos intercuartílico (RIQ) por ser variables de distribución no normal verificadas con la prueba de Shapiro-Wilk. Las variables categóricas se compararon entre el grupo que recibió RIO y el grupo que recibió RE con un análisis bivariado, utilizando la prueba de χ^2 para la edad como variable categórica, estado de vivo / muerto, lateralidad del cáncer, recurrencia general y recurrencia distante específica y Fisher. Prueba para las variables categóricas de tamaño tumoral, grado histológico, subtipo molecular, recidiva local ipsilateral y toxicidad porque más del 20 % de los valores esperados fueron menores de 5. Finalmente, para las variables numéricas de SG y SLE en meses, se utilizó el método no paramétrico *U de Mann Whitney*.

El análisis de SG Y SLE a los 2 y 3 años, se calculó mediante el método Kaplan-Meier según el tipo de radioterapia, y la diferencia obtenida fue sometida a prueba *log rank*. El tiempo 0 para cada paciente fue el inicio de radioterapia, no se excluyeron a las pacientes que murieron o presentaron recurrencia antes de terminar el tratamiento. La diferencia entre estos grupos fue

analizada con el modelo multivariado de regresión proporcional tipo Cox, para obtener el *hazard ratio* (HR) crudo y ajustado de ambos grupos para el riesgo de muerte. El modelo multivariado incluyó variables significativamente diferentes según el modelo bivariado y se fueron retirando las variables que perdían significancia por un $P > 0,05$ o un intervalo de confianza (IC) que incluía la unidad. En las tablas de análisis multivariados finales sólo fueron consideradas las variables que obtuvieron un $P \leq 0,05$ por ser significativas; cabe resaltar que los IC fueron calculados al 95 %. Las técnicas inferenciales aplicadas solo tuvieron intención analítica.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

No se violaron los principios bioéticos de no maleficencia, beneficencia, autonomía y justicia. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas y la Clínica Privada Oncosalud. No se utilizó el consentimiento informado porque no estábamos en contacto con los pacientes. Se garantiza la confidencialidad de los datos obtenidos tras la difusión y publicación de los resultados.

RESULTADOS

La clínica oncológica privada “Oncosalud” nos dio permiso para utilizar los datos de sus registros médicos computarizados. Tuvimos acceso a las 482 historias (muestra calculada previamente) que cumplían con nuestros criterios de inclusión y exclusión, de las cuales 166 recibieron RIO y 316 RE.

Al analizar los datos recogidos de los pacientes del estudio, obtuvimos la mediana de seguimiento de 54 meses (IQR 27,1-63,4), teniendo en cuenta el 19 de marzo de 2021 como último día de seguimiento. Las principales características clínicas y demográficas de los pacientes mostraron una edad promedio de 59,8

años (Cuadro 1).

Las características del tumor fueron las siguientes: el tamaño medio del tumor fue de 1,8 cm con un rango entre 0,05 cm-14 cm, la lateralidad fue de 245 (50,8 %) tumores en el lado izquierdo y 237 (49,2 %) en el lado derecho. En relación con el grado histológico; 39 (8,1 %) tumores fueron de primer grado, 315 (65,4 %) de segundo grado y 128 (26,6 %) de tercer grado. El subtipo molecular del tumor fue el siguiente: 189 (39,2 %) luminal A, 203 (42,1 %) luminal B, 29 (6 %) HER 2, 57 (11,8 %) triple negativo y 4 (0,8 %) triple positivo. Según el estadio clínico, 166 (34,4 %) pacientes estaban en estadio I, 244 (50,6 %) en estadio II y 72 (15 %) en estadio III. El total fue de 482 pacientes, de los cuales 166 (34,4 %) recibieron RIO y 316 (65,6 %) RE. A los 2 años de seguimiento se reportaron 5 recurrencias en el grupo que recibió RE, por lo que la probabilidad de SLE en este grupo fue del 98,73 % y del 97,47 % a los 3 años; mientras que para RIO es del 97,67 % a los 2 años y del 95,12 % a los 3 años (Cuadro 7). Asimismo, también se estudió la recidiva local ipsilateral y a distancia en todos los pacientes, obteniendo un total de 14 (2,9 %) y 47 (9,8 %) respectivamente durante todo el seguimiento de 63,4 meses.

En cuanto a la mortalidad encontrada, hubo 34 (7 %) pacientes que fallecieron durante el seguimiento, de los cuales 4 recibieron RIO y 30 recibieron RE (Cuadro 3). La tasa de mortalidad considerada a lo largo del tiempo de seguimiento fue de 7,05; y la tasa de mortalidad específica para el grupo que recibió RIO fue 2,4 y RE 9,5. Sin embargo, estas últimas cifras tienen un sesgo de pérdida de seguimiento, por lo que la mortalidad a los 2 años en ambos grupos sería: 1,2 en RIO y 5,1 en RE. Lo que concuerda con los datos presentados del análisis de supervivencia general (Cuadro 5). Con respecto a la SG en meses, se obtuvo una mediana de 52,1 y un rango de 5,7 a 63,4 meses y la SLE fue una mediana de 50,2 y un rango de 6,8 a 63,4 meses. En cuanto a

Cuadro 1. Análisis univariado de las características generales de las pacientes con cáncer de mama temprano.

Características	N	(%)
Edad años (media dv st)*	59,8	12,5
Seguimiento (mediana y rangos)**	54	27,1-63,4
Vivo / Muerto		
Vivo	448	93
Muerto	34	7
Tamaño tumoral cm (mediana y rangos)**	1,8	0.05-14
Lateralidad		
Izquierda	245	50,8
Derecha	237	49,2
Estadio clínico		
I (A, B, C)	166	34,4
II (A, B)	244	50,6
III (A, B)	72	15
Grado histológico		
I	39	8,1
II	315	65,4
III	128	26,6
Subtipo molecular		
Luminal A	189	39,2
Luminal B	203	42,1
HER 2	29	6
Triple negativo	57	11,8
Triple positivo	4	0,8
Tipo de radioterapia		
RIO	166	34,4
RE	316	65,6
Recurrencia local ipsilateral		
Si	14	2,9
No	468	97,1
Recurrencia a distancia		
Si	47	9,8
No	435	90,3
Toxicidad		
Dermatitis	87	18,1
Prurito	2	0,4
Inadecuada cosmesis	5	1
Ninguna	388	80,5
Supervivencia global meses (mediana y rangos)**	52,1	5,7-63,4
Supervivencia libre de enfermedad meses**	50,2	6,8-63,4

*Variable de distribución normal mediante la prueba de Shapiro-Wilk

**Variable de distribución no normal mediante la prueba de Shapiro-Wilk

la toxicidad reportada, 87 (18,1 %) pacientes desarrollaron dermatitis o radiodermatitis, de los cuales 73 (23,1 %) recibieron RE y 14 (8,4 %) RIO. De estos cambios en la piel, 3 fueron cambios de pigmentación de grado 1, 4 fueron trastornos del tejido celular subcutáneo de grado 2, 1 eritrodermia de grado 2, 77 trastornos de la piel de grado 1 (radio-epitelitis leve), 1 eritema multiforme de grado 1 y 1 atrofia de la piel de grado 1 según “criterios de terminología común para eventos adversos” (CTCAE) v5.0 ⁽²¹⁾. En cuanto a la percepción, 5 (1 %) pacientes refirieron estética inadecuada como parte de su autoevaluación, 1 recibió RIO y 4 RE (Cuadro 3).

En relación con el tratamiento de radioterapia, se especifican las dosis y sesiones de cada uno (Cuadro 2). Por un lado, se observa que la dosis única recibida en el lecho tumoral durante la cirugía es de 20 Gy, que corresponde a la técnica RIO. Sin embargo, esta no es la única dosis recibida porque se aplica una dosis de refuerzo conocida como ER al RIO, que varía entre 4 005 cGy y 6 600 cGy. Asimismo, el número de sesiones se mantuvo entre 15 y 29 sesiones posoperatorias. Por otro lado, las dosis de RE recibidas estuvieron entre 4 005 cGy y 6 600 cGy entre 6 a 29 sesiones; su *boost* tuvo dosis de 1 250 cGy y 1 600 cGy con 5 y 8 sesiones respectivamente (Cuadro 2).

Cuadro 2. Dosis y sesiones de RIO, RE y boost recibidas por las pacientes con cáncer de mama temprano.

Tipo de radioterapia	Dosis (Gy/cGy)	Sesiones (N)	Total (N pacientes)
RIO			
	20 Gy	1	166
Radioterapia complementaria			
	4 005cGy	15	57
	4 500cGy	25	19
	5 000cGy	25	41
	6 467cGy	29	1
	6 600cGy	29	2
RE			
	4 005cGy	6	14
	4 500cGy	25	3
	5 000 cGy	28	261
	5 850cGy	26	2
	5 952cGy	27	1
	6 467cGy	29	33
	6 500cGy	29	1
	6 600cGy	29	1
BOOST de RE			
	1 250cGy	5	1
	1 600cGy	8	89

RIO: radioterapia intraoperatoria

RE: radioterapia externa

Boost: dosis adicional de radiación terapéutica

Cuadro 3. Comparación entre los tipos de radioterapia y las características generales de las pacientes con cáncer de mama temprano.

Variable	Tipo de radioterapia				Valor P
	N	RIO %	N	RE %	
Edad					
<50 años	42	25,3	68	21,5	0,35**
≥50 años	124	74,7	248	78,5	
Estado de vivo/muerto **					
Vivo	162	97,5	286	90,5	<0,05**
Muerto	4	2,5	30	9,5	
Tamaño tumor					
T1	97	58,4	166	52,5	0,39***
T2	65	39,2	137	43,3	
T3	4	2,4	13	4,14	
Lateralidad**					
Izquierda	70	42,2	175	55,3	<0,05**
Derecha	96	57,8	141	44,7	
Grado histológico					
I	16	9,6	23	7,3	0,12***
II	115	69,3	200	63,3	
III	35	21,1	93	29,4	
Subtipo molecular					
Luminal A	82	49,4	107	34	0,02***
Luminal B	63	38,0	140	44	
HER 2	7	4,2	22	7	
Triple negativo	13	7,8	44	14	
Triple positivo	1	0,6	3	1	
Recurrencia **					
Si	8	4,8	45	14,2	<0,05**
No	158	95,2	271	85,8	
Recurrencia local ipsilateral**					
Si	1	0,6	13	4,1	0,029**
No	165	99,4	303	95,9	
Recurrencia la distancia**					
Si	8	4,8	39	12,4	<0,05**
No	158	95,2	277	87,6	
Toxicidad ***					
Ninguna	149	89,8	239	75,6	<0,05***
Dermatitis	14	8,4	73	23,1	
Inadecuada cosmesis	1	0,6	4	1,3	
Prurito	2	1,2	0	0	
Supervivencia global meses* (mediana y rangos)	42,4	9,4-63,4	52,6	5,7-63,4	<0,05*
Supervivencia libre de enfermedad meses* (mediana y rangos)	0,04	0-1	0,14	0-1	

*Valor calculado con U MannWhitney

**Valor calculado mediante prueba CHI2

***Valor calculado mediante prueba Fisher

ANÁLISIS BIVARIADO

Las principales variables de estudio fueron sometidas a análisis bivariado entre los 2 tipos de radioterapia y las características generales presentadas previamente. No se encontró diferencia significativa en cuanto a edad, tamaño del tumor y grado histológico. Las variables significativamente asociadas ($P < 0,05$) fueron: el estado de vivo/muerto, lateralidad, el subtipo molecular, la recurrencia, recurrencia local ipsilateral, recurrencia a distancia, toxicidad y SG y SLE en meses (Cuadro 3).

El protocolo estudió los resultados de recurrencia local ipsilateral obtenidos con el análisis de no inferioridad mediante el uso de proporciones binomiales y estimación de Kaplan-Meier (Cuadro 4). El número de recurrencias locales fue 1 de 166 pacientes (0,6 %) para RIO frente a 13 de 316 (4,11 %) para RE. Por lo tanto, la diferencia de tasas de recurrencia local ipsilateral fue 3,5 %, estableciendo que RIO y la RE son terapias no comparables.

Asimismo, comparamos este resultado con la estimación de Kaplan-Meier con una mediana de seguimiento de 54 meses, para lo cual obtuvo una diferencia de 0,12. Este al no cruzar los 2,5 afirma la no inferioridad entre ambos tratamientos, (IC

95 % 11,2-38,4).

Con respecto a los resultados obtenidos de recurrencia a distancia, se registró una diferencia significativa entre ambos grupos, 8 (4,8 %) para RIO frente a 39 (12,3 %) para RE (Cuadro 3).

ANÁLISIS DE LA TOXICIDAD

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los tipos de toxicidad como; dermatitis, inadecuada cosmesis y prurito con los tipos de radioterapia ^(22,23). En general, las pacientes que recibieron RIO mostraron un mejor resultado comparado con el grupo RE (Cuadro 3).

ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

La SG en todo el tiempo de seguimiento (63,4 meses) muestra una diferencia significativa entre los grupos que recibieron RIO o RE ($P < 0,05$, *U Mann Whitney*). Así también se aprecia una gráfica de supervivencia que considera 54 meses que corresponde a la mediana de seguimiento (Figura 1). La mediana de SG fue de 54 meses (RIC 27,1-63,4) (Cuadro 1).

Las probabilidades de supervivencia a los 2 y 3 años se muestran en el Cuadro 5, así como sus diferencias significativas.

Cuadro 4. Análisis de no inferioridad mediante el uso de proporciones binomiales y estimaciones de Kaplan-Meier de las pacientes con cáncer de mama temprano.

Análisis	RIO	RE
Muestra total	166	316
Proporciones binomiales de recidiva local	0,6 %	4,11 %
Diferencia (%; IC del 95 %)	3,5 % (0,23-1,18)	
Estimaciones de Kaplan Meier de recurrencia local a los 54 meses (%; EE)	0,85	0,97
Diferencia (%; IC del 95 %)	0,12 (11,2-38,4)	

RIO=radioterapia intraoperatoria; RE=radioterapia externa

Análisis de no inferioridad se calcula con la diferencia en la proporción binomial de las tasas de recurrencia local ipsilateral y se considera válido si el Intervalo de confianza no cruza el 0,025 (2,5%) (Vaidya nueva).

El riesgo de recurrencia local y la diferencia de este riesgo se presenta como porcentaje absoluto

Se utilizaron estimaciones de Kaplan-Meier para recurrencia local

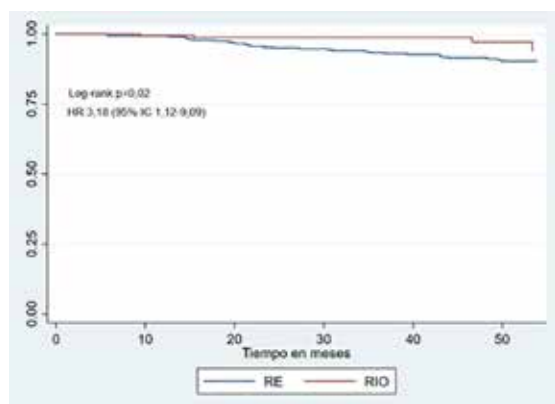


Figura 1. SG de pacientes con cáncer de mama según tipo de radioterapia.

La SLE en todo el tiempo de seguimiento (63,4 meses) no muestra una diferencia significativa entre los grupos que recibieron RIO o RE ($P=0,11$). La probabilidad de SLE a los 2 años es de 98,27 %, con diferencias significativas a los 2 y 3 años según la edad (Cuadro 7).

Se presentan las curvas de Kaplan-Meier por subtipo molecular (Figura 2), SLE (Figura 3), supervivencia libre de recurrencia local (Figura 4), supervivencia libre de recurrencia a distancia (Figura 5).

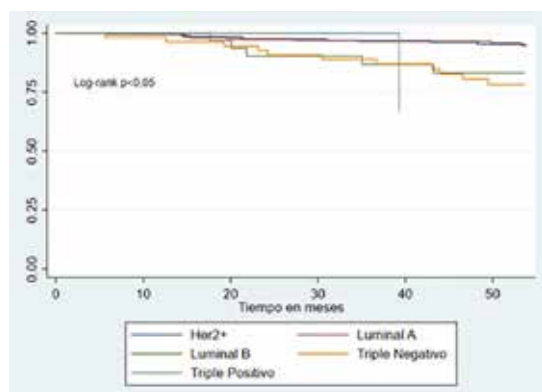


Figura 2. SG de pacientes con cáncer de mama temprano según subtipo molecular.

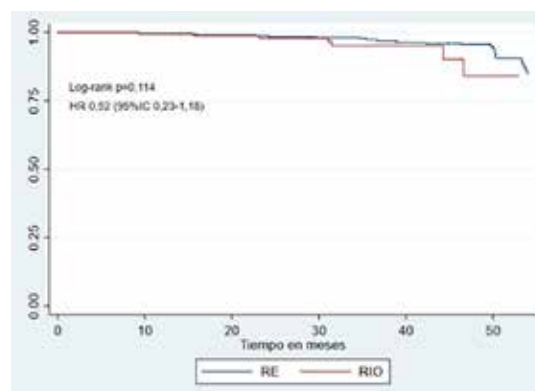


Figura 3. SLE de pacientes con cáncer de mama temprano según tipo de radioterapia.

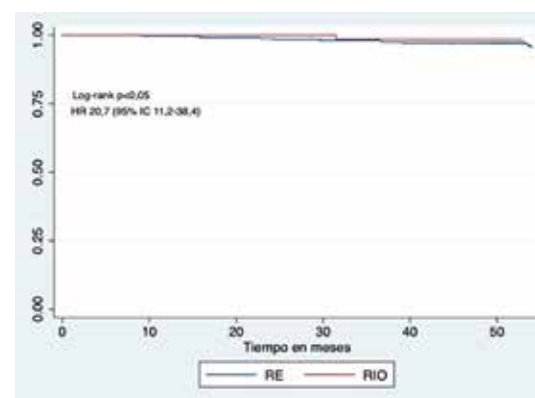


Figura 4. Supervivencia libre de recurrencia local de pacientes con cáncer de mama temprano según tipo de radioterapia.

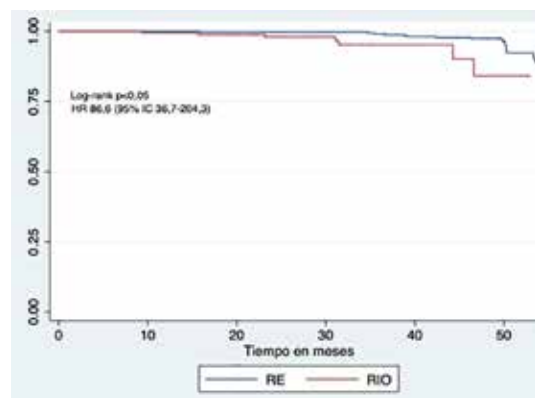


Figura 5. Supervivencia libre de recurrencia a distancia de pacientes con cáncer de mama temprano según tipo de radioterapia.

Cuadro 5. Análisis de SG a los 2 años y 3 años en las pacientes con cáncer de mama temprano.

Variables	Probabilidad de supervivencia a 2 años		Probabilidad de supervivencia 3 años		P (Log Rank Test)
	%	IC95 %	%	IC95 %	
Toda la muestra (N=482)	96,47	94,4-97,8	95,15	92,8-96,8	NA
Edad					
<50 años	93,64	87,1-96,9	90,8	83,6-94,9	<0,05
≥50 años	97,31	95,1-98,5	96,45	93,9-97,9	
Tipo de radioterapia					
RIO	98,8	95,3-99,7	98,8	95,3-99,7	0,02
RE	95,25	92,3-97,1	93,35	89,9-95,6	
Tamaño tumor					
T1	97,72	94,9-98,9	96,92	93,9-98,5	<0,05
T2	95,05	90,9-97,3	94,0	89,7-96,6	
T3	94,12	65,0-99,2	80,88	51,3-93,5	
Lateralidad**					
Izquierda	97,14	94,1-98,6	95,83	92,4-97,7	0.870
Derecha	95,78	92,3-97,7	94,47	90,7-96,8	
Grado histológico					
I		100	100	<0,05	
II	98,73	96,7-99,5	98,38	96,1-99,3	
III	89,94	83,2-94,0	85,72	78,3-90,8	
Subtipo molecular					
Luminal A	97,35	93,8-98,9	96,80	93,0-98,6	<0,05
Luminal B	97,54	94,2-98,9	96,47	92,7-98,3	
Her 2	89,66	71,3-96,5	86,66	71,3-96,5	
Triple negativo	92,98	82,4-97,3	87,46	75,4-93,8	
Triple positivo		100		100	
Estadio clínico					
I	99,40	95,8-99,9	99,40	95,8-99,9	<0,05
II	95,49	92,0-97,5	94,63	90,9-96,9	
III	93,1	84,1-97,1	87,24	76,9-93,2	
Recurrencia					
No	99,30	97,9-99,8	99,04	97,5-99,6	<0,05
Si	73,58	59,5-83,4	63,72	49,2-75,1	
Recurrencia local ipsilateral					
No	97,22	95,3-98,4	95,86	93,6-97,3	<0,05
Si	71,43	40,6-88,2	63,49	33,1-82,9	
Recurrencia la distancia					
No	99,08	97,6-99,7	98,82	97,2-99,5	<0,05
Si	72,34	57,2-82,9	61,13	45,6-73,5	
Toxicidad					
Dermatitis	89,66	81,1-94,5	87,17	78,0-92,7	<0,05
Ninguna	97,94	95,9-98,9	96,86	94,5-98,2	

IC95 %: Intervalo de confianza al 95 % NA: No aplicable.

MODELOS DE REGRESIÓN

En los modelos de regresión crudos para SG (Cuadro 6) se incluyeron los factores de riesgo para muerte fueron: tipo de radioterapia RE (*HR*: 3,18; IC95 % 1,12-9,09) respecto a la RIO, un tamaño de tumor clasificado como T2 o T3 (*HR*: 1,15; IC95 % 1-1,33), tener los grados histológicos II y III (*HR*: 6,01; IC95 % 2,98-12,1) respecto al I, estadio clínico II y III (*HR*: 3,43; IC95 % 2,04-5,77) respecto al estadio I, tener el subtipo molecular triple negativo (*HR*: 4,15; IC95 % 2,05-8,41) respecto a otro subtipo molecular, haber presentado algún tipo de recurrencia (*HR*: 63,95; IC95 % 24,7-165,5), recurrencia local ipsilateral (*HR*: 9,22; IC95 % 3,81-22,3) o recurrencia a distancia específicamente (*HR*: 61,12; IC95 % 25,2-147,9) y presentar dermatitis como toxicidad

(*HR*: 1,66; IC95 % 1,12-2,49). El modelo multivariado inicial incluyó edad ≥ 50 años, tipo de radioterapia, tamaño del tumor, grado histológico, estadio clínico, subtipo molecular, recurrencia, recurrencia local ipsilateral, recurrencia a distancia y toxicidad, por presentar valores $P < 0,05$ en los modelos crudos, es así que la variable de lateralidad no fue incluida en el análisis inicial. Tipo de radioterapia se retiró del modelo por ser colineal con el seguimiento en meses, mientras que el resto de variables se retiró por perder significancia estadística (Cuadro 6). En relación con la evaluación de proporcionalidad de los residuales de Schoenfeld con el tiempo de seguimiento, se encontró que todas las variables cumplieron proporcionalidad, excepto tipo de radioterapia ($P < 0,001$).

Cuadro 6. Modelos de regresión de Cox crudo y ajustado para SG global en las pacientes con cáncer de mama temprano

Variables	Modelo crudo 1 N=482			Modelo ajustado 2 N=482		
	HRc	IC95 %	p	HRa	IC95 %	P
Edad						
≥50 años	0,40	0,20-0,79	<0,05	0,58	0,28-1,19	0,140
Tipo de radioterapia						
RE	3,18	1,12-9,09	0,031	1,69	0,57-4,99	0,336
Tamaño tumor						
T2, T3	1,15	1,0-1,33	0,049	0,75	0,55-1,02	0,071
Lateralidad						
Derecha	0,94	0,48-1,85	0,870	No incluido		
Grado histológico						
II, III	6,01	2,98-12,1	<0,05	2,62	1,23-5,57	0,012
Estadio clínico						
II, III	3,43	2,04-5,77	<0,05	2,06	1,02-4,12	0,041
Subtipo molecular						
Luminal A	0,94	0,34-2,58	0,89	0,85	0,39-1,80	0,668
Luminal B	1,06	0,38-2,95	0,898			
HER 2	2,11	0,74-6,00	0,16			
Triple negativo	4,15	2,05-8,41	<0,05			
Triple positivo	3,86	0,53-28,4	0,18			

Continúa en la pág. 87...

...continuación del Cuadro 6.

Variables	Modelo crudo 1 N=482			Modelo ajustado 2 N=482		
	HRc	IC95 %	p	HRa	IC95 %	P
Recurrencia						
Si	63,95	24,7-165,5	<0,05	8,04	0,73-88,6	0,089
No	1,00	Ref		1,00	Ref	
Recurrencia local ipsilateral						
Si	9,22	3,81-22,3	<0,05	1,44	0,49-4,22	0,499
No	1,00	Ref		1,00	Ref	
Recurrencia a distancia						
Si	61,12	25,2-147,9	<0,05	5,53	0,61-50,35	0,129
No	1,00	Ref		1,00	Ref	
Toxicidad						
Dermatitis	1,66	1,12-2,49	0,013	1,26	0,73-2,19	0,410
No	1,00	Ref		1,00	Ref	

HRc: *Hazard Ratio* crudo. HRa: *Hazard Ratio* ajustado. IC95 %: Intervalo de confianza al 95 % Ref: categoría de referencia.

1 Regresión de Cox cruda

2 Regresión de Cox ajustada por edad, tipo de radioterapia, tamaño de tumor, grado histológico, estadio clínico, subtipo molecular triple negativo, recurrencia, recurrencia local ipsilateral, recurrencia a distancia y toxicidad.

En los modelos de regresión crudos para SLE (Cuadro 8), los factores de riesgo para recurrencia fueron: tamaño de tumor T2 y T3 (*HR*: 1,13; IC95 % 1,02-1,26) respecto al T1, tener los grados histológicos II y III (*HR*: 3,07; IC95 % 1,86-5,09) respecto al I, estadio clínico II y III (*HR*: 2,22; IC95 % 1,48-3,32) respecto al estadio I, tener el subtipo molecular triple negativo (*HR*: 3,49; IC95 % 1,99-6,12) en relación a los otros subtipos moleculares, dermatitis como toxicidad (*HR*: 1,49; IC95 % 1-2,2). El modelo multivariado inicial incluyó edad ≥ 50 años, tamaño de tumor, grado histológico, estadio clínico, subtipo molecular y toxicidad por presentar valores $P < 0,05$ en los modelos crudos, es así que las variables de tipo de radioterapia y lateralidad no fueron incluidas en el análisis inicial. Grado histológico y estadio

clínico obtuvieron *HR* ajustados significativos, mientras que el resto de variables se retiró por perder significancia estadística (Cuadro 8).

DISCUSIÓN

Nuestro estudio es la primera investigación que compara ambos tipos de radioterapia local. Sin embargo, existe data prospectiva como el ensayo clínico en fase 3 que compara la RIO con RE después de cirugía de conservación para cáncer de mama temprano^(24,25) en el Reino Unido, que tiene el objetivo principal de evaluar si la recurrencia local es equivalente en ambos grupos. Por lo tanto, nuestro estudio podría iniciar la posibilidad de gestionar investigaciones sobre el tema en el país.

Cuadro 7. Análisis de SLE a los 2 años y 3 años en las pacientes con cáncer de mama temprano.

Variables	Probabilidad de SLE 2 años		Probabilidad de SLE 3 años		P (Log Rank Test)
	%	IC95 %	%	IC95 %	
Toda la muestra (N=482)	98,27	96,6-99,1	96,4	94,0-97,8	NA
Edad					
<50 años	98,17	92,9-99,5	96,95	90,7-99,0	0,033
≥50 años	98,59	96,7-99,4	96,93	94,4-98,3	
Tipo de radioterapia					
RIO	97,97	93,8-99,4	95,12	87,9-98,1	0,114
RE	98,73	96,7-99,5	97,47	95,0-98,7	
Tamaño tumor					
T1	94,48	95,9-99,4	97,99	95,2-99,2	<0,05
T2	98,43	95,2-99,5	96,05	91,9-98,1	
T3		100	92,86	59,1-98,9	
Lateralidad**					
Izquierda	97,87	94,9-99,1	96,44	93,0-98,2	0,625
Derecha	99,15	96,6-99,8	97,42	93,9-98,9	
Grado histológico					
I		100	96,67	78,6-99,5	<0,05
II	99,01	96,9-99,7	98,26	95,9-99,3	
III	96,78	91,6-98,8	93,88	87,5-97,1	
Subtipo molecular					
Luminal A	97,73	94,0-99,1	97,73	94,0-99,1	<0,05
Luminal B	98,99	96,0-99,8	97,88	99,4-99,2	
HER 2	96,55	77,9-99,5	96,55	77,9-99,5	
Triple negativo		100	92,23	80,6-97,0	
Triple positivo		100		100	
Estadio clínico					
I	99,39	95,7-99,9	99,39	95,7-99,9	<0,05
II	98,30	95,5-99,4	96,25	92,6-98,1	
III	97,14	89,1-99,3	93,87	84,4-97,7	
Toxicidad					
Ninguna	96,44	89,4-98,8	96,44	89,4-98,8	0,171
Dermatitis	98,94	97,2-99,6	96,96	94,4-98,4	

IC95 %: Intervalo de confianza al 95% NA: No aplicable.

RECURRENCIA LOCAL IPSILATERAL Y A DISTANCIA

Los resultados mostrados en el Cuadro 3, indican que hubo más recurrencia local en las pacientes de RE comparado con las de RIO, a

diferencia de los resultados en el ensayo clínico ELIOT, la RIO registró mayor recurrencia local para la RE convencional. Lo mismo sucede al compararlo con el ensayo clínico TARGIT-Adel 2020 ^(19,20). Asimismo, al revisar los resultados

Cuadro 8. Modelos de regresión de Cox crudo y ajustado para SLE en las pacientes con cáncer de mama temprano

Variables	Modelo crudo 1 N=482			Modelo ajustado 2 N=482		
	HRc	IC95 %	p	HRa	IC95 %	P
Edad						
≥50 años	0,54	0,31-0,96	0,036	0,59	0,32-1,07	0,085
Tipo de radioterapia						
RE	0,52	0,23-1,18	0,119	No incluido		
Tamaño tumor						
T2, T3	1,13	1,02-1,26	0,024	0,95	0,82-1,11	0,533
Lateralidad						
Derecha	0,87	0,50-1,50	0,626	No incluido		
Grado histológico						
II, III	3,07	1,86-5,09	<0,05	2,14	1,26-3,64	0,005
Estadio clínico						
II, III	2,22	1,48-3,32	<0,05	1,81	1,13-2,92	0,014
Subtipo molecular						
Luminal A	0,84	0,47-1,52	0,568			
Luminal B	0,44	0,24-0,82	0,009	0,47	0,25-0,89	0,021
Her2	0,85	0,26-2,72	0,783			
Triple negativo	3,49	1,99-6,12	<0,05	2,45	1,37-4,41	3,01
Triple positivo	2,00	0,28-14,6	0,490			
Toxicidad						
Dermatitis	1,49	1,0-2,2	0,047	1,52	0,90-2,32	0,052
No	1,00	Ref				

HRc: *Hazard Ratio* crudo. HRa: *Hazard Ratio* ajustado. IC95 %: Intervalo de confianza al 95 % Ref: Categoría de Referencia.

1 Regresión de Cox cruda

2 Regresión de Cox ajustada por tipo de edad, tamaño de tumor, grado histológico, estadio clínico, subtipo molecular triple negativo y toxicidad.

de la recurrencia a distancia de la presente investigación se obtuvo más registro para las pacientes con RE que con RIO (Cuadro 3). Sin embargo, al compararlo con el estudio ELIOT, el esquema de tratamiento con RIO se asoció con aproximadamente el mismo número de recurrencias a distancia que la RE, lo que demuestra que el control de la enfermedad a distancia en ambos grupos de tratamiento son similares⁽²⁰⁾. Cabe resaltar que el estudio ELIOT

empleó RIO con electrones y el TARGIT-A, fotones.

La alta diferencia de tasas de recurrencia local y a distancia obtenidas en este trabajo probablemente se deba a características diferenciales como: grado histológico, estadio clínico y subtipo molecular, tiempo de seguimiento, tamaño de población. Por otro lado, se puede considerar que hay una buena calidad en el control de recurrencia local del cáncer con RIO.

TOXICIDAD

Se sabe que la radiación puede causar daños tanto agudos como crónicos, sin embargo, la RIO suele presentar mayor toxicidad aguda. Su toxicidad puede manifestarse desde desórdenes de cada sistema hasta una inadecuada percepción subjetiva del resultado cosmético en general, porque el objetivo del tratamiento de cáncer de mama temprano abarca un adecuado resultado oncológico y estético⁽²²⁾. En términos generales, las pacientes que recibieron RIO presentaron menor toxicidad reportada en comparación con las pacientes que recibieron RE; lo que concuerda con los hallazgos de ELIOT⁽²⁰⁾, en el que se reportó menos efectos adversos de la RIO sobre la piel que la RE.

En el estudio de Livi y col., el grupo que recibió APBI (irradiación parcial acelerada en la mama) no tuvo ningún grado 3 de toxicidad y lo que más frecuentemente se reportó en ambos grupos fue el eritema (19,9 % en APBI y 66,5 % en WBI (radioterapia externa a toda la mama), lo que también concuerda con nuestros hallazgos porque solo 87 (18,04 %) pacientes desarrollaron dermatitis, de las cuales 73 recibieron RE y 14 RIO. Al igual que el estudio Livi y col., ninguna paciente que recibió RIO presentó una inadecuada cosmesis. Cabe resaltar que Livi y col., no utilizaron RIO si no (APBI), a diferencia de Liss y col.⁽²³⁾ que observaron que el 26,7 % de mujeres que fueron sometidas a APBI, tuvieron una cosmesis regular a mala. Los resultados en toxicidad aún son diferentes y aunque nuestro hallazgo es prometedor, los resultados deben ser tomados con cautela porque nuestro análisis fue con datos incompletos de toxicidad, tomando como principal valor de comparación la toxicidad dérmica.

SG

La SG reportada en el ensayo ELIOT⁽²⁰⁾, en el de Livi y col.⁽¹⁸⁾ y Vaidya y col.⁽¹⁹⁾, con técnicas de radiación diferentes, no tuvo diferencia significativa entre el grupo que recibió RIO (34

muerter) y RE (31 muertes) en un tiempo de seguimiento de 5 años, las causas de muerte no atribuidas al cáncer también fueron similares en ambos grupos. A diferencia de nuestro estudio en el que las muertes en el grupo que recibió RE fueron 30 vs. 4 muertes en el grupo que recibió RIO, todas las muertes fueron producto de la progresión de enfermedad.

Los factores que influyeron en la SG de nuestras pacientes fueron; edad ≥ 50 años, tipo de radioterapia, tamaño de tumor, grado histológico, estadio clínico, subtipo molecular, recurrencia, recurrencia local ipsilateral, recurrencia a distancia y toxicidad; de las cuales la recurrencia es la principal variable de confusión que altera el *HRC* del tipo de radioterapia. Se observó una diferencia significativa en SG entre los subtipos moleculares; de los cuales el Triple Negativo es el grupo que tuvo menor supervivencia, datos que concuerdan con las características de agresividad de este subtipo⁽¹²⁾. Sin embargo, se debe considerar que el estudio no contempló los diferentes esquemas de tratamiento adyuvante adicional a la radioterapia de las pacientes con diferentes subtipos moleculares de cáncer de mama temprano.

SLE

La SLE a 3, 5 y 10 años reportada en un análisis de España⁽²⁴⁾, señala que varía entre los grupos de edad estratificada (<40 años: 81,2 % vs. 93,1 % >40 años en 3 años), grado histológico (grados 1 y 2 presentaron tasas similares), tamaño tumoral (T3 en adelante se asoció con mayor recidiva) y la afectación ganglionar. En nuestros resultados, se reportan solo 8 recurrencias en el grupo que recibió RIO vs. 45 en el que recibió RE de las cuales; 13 fueron recurrencias locales para el grupo RE y 1 para el grupo RIO mientras que 8 fueron a distancia en RIO y 39 recurrencias a distancia en RE, en todo el tiempo de seguimiento, dicha diferencia significativa se aprecia en la (Figura 4, 5) de Kaplan-Meier.

Por otro lado, hay factores que influyen en la SLE de las pacientes y deben ser ajustados a las variables de confusión significativas. Estos resultados concuerdan con los reportados por Livi y col. ⁽¹⁸⁾ en el que se señaló que la recurrencia local ipsilateral y a distancia no tuvo diferencia significativa entre ambos grupos de radioterapia. Mientras que Vaidya y col. ⁽¹⁹⁾ observaron que si existía una diferencia a favor del grupo que recibió TARGIT (RIO) vs. el grupo que recibió RE en recurrencia a distancia, más no en recurrencia local.

LIMITACIONES

Al ser un estudio no aleatorizado, existe una posibilidad apreciable de sesgo de selección y confusión, porque la mayoría de pacientes con un estadio clínico mayor (III) recibieron RE; por lo tanto, el grupo que recibió RIO tuvo características más favorables. Estos sesgos se controlaron aplicando los criterios de inclusión para homogeneizar la población a estudio y realizando un análisis multivariado ajustado a factores de confusión con el fin de reducir ese sesgo. Por otro lado, para controlar la probabilidad de sesgo de tiempo inmortal, se consideró tiempo 0 solo desde que comenzó la radioterapia, y no se excluyeron a pacientes que presentaran el evento antes de terminar el tratamiento. Esto también se evaluó usando residuales de Schoenfeld. Además, se hizo un control de calidad de la base de datos extraída de las historias clínicas informatizadas por duplicado para evitar el sesgo de medición.

La SG a los 2 años fue mayor en el grupo que recibió RIO, mientras que el grupo RE tuvo 2,18 veces más riesgo crudo de morir que la RIO. Hallazgos que deben ser tomados con cautela porque el riesgo ajustado a variables de confusión y al sesgo de tiempo inmortal deja sin significancia estadística la cruda diferencia de SG entre ambas técnicas. La SLE a los 2 años no muestra diferencia significativa entre ambos tratamientos.

Según la diferencia de tasas de recurrencia local ipsilateral a 54 meses, se afirma la no inferioridad entre ambos tratamientos, por lo que se puede decir que ambas técnicas tienen el mismo resultado de control local en las pacientes con cáncer de mama temprano.

La toxicidad fue mayor en el grupo que recibió RE que en RIO, con mayores casos reportados de toxicidad en piel e inadecuada cosmesis, lo que puede influir en la aceptación de las pacientes por este tipo de radioterapia (RIO) que les presenta menor toxicidad.

Este es el primer estudio nacional que compara ambos tipos de radioterapia y que sugiere que ambos son equiparables y que incluso RIO tiene menores efectos adversos. Sin embargo, esto no puede ser considerado evidencia concluyente por la posibilidad de sesgo de selección. Por lo tanto, recomendamos la realización de ensayos clínicos para corroborar nuestros hallazgos.

REFERENCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7-30.
2. World Health Organization International Agency for Research on Cancer. The Global Cancer Observatory. 2018 statistics. Disponible en: URL: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-factsheets.pdf>
3. International Agency for Research on Cancer, Global Cancer Observatory (GLOBOCAN). *Cancer Today.* [Internet]. [citado 2020 julio 4]. Disponible en: URL: <https://gco.iarc.fr/>
4. National Comprehensive Cancer Network NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast cancer. Disponible en: URL: <https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/breast/english/breast.pdf>
5. Mittendorf EA, Bartlett J, Lichtensztajn D, Chandarlapaty S. Incorporating biology into breast cancer staging: American Joint Committee on Cancer, eighth edition, revisions and beyond. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2018;38:38-46.
6. Lin He, Yang Lv, Yuhua Song, Biyuan Zhang. The prognosis comparison of different molecular subtypes of breast tumors after radiotherapy and the intrinsic

- reasons for their distinct radiosensitivity. *Cancer Manag Res.* 2019;11:5765-5775.
7. Fernández-Carrión MJ, Miralles-Curto M, Pinar-Sedeño B, Bermúdez C, Rodríguez-Ibarria N, Sosa Quesada Y, et al. Radioterapia intraoperatoria de la mama con Intrabeam®: experiencia inicial en nuestro centro. *Revista de Senología y Patología Mamaria.* 2016;29(4):163-169.
 8. Diccionario de cáncer [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer. 2020 [citado 15 junio 2020]. Disponible en: URL: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/rio>
 9. Harris ER, Small W. Intraoperative radiotherapy for breast cancer. *Front Oncol.* 2017. Doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00317>
 10. De Vita V, Hellman S, Rosenberg S. *Cancer Principles and Practice of Oncology.* 5ª edición. Filadelfia: Lippincott Raven; 2015.
 11. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, Tobias JS, Joseph DJ, Keshtgar M, et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet.* 2014;383(9917):603-613.
 12. Robles J, Sarria G. Radioterapia intraoperatoria en cirugía de conservación de mama pos-neoadyuvancia con quimioterapia en pacientes con cáncer de mama triple negativo y HER2. *Carcinos.* 2017;(2):44-50.
 13. Ministerio de Salud. Análisis de las causas de mortalidad en el Perú, 1986-2015. [Internet]. [citado 2020 junio 19]. Disponible en: URL: https://www.dge.gob.pe/portal/docs/asis/Asis_mortalidad.pdf
 14. Sabin CA, Phillips AN. Treatment comparisons in HIV infection: The benefits and limitations of observational cohort studies. *J Antimicrob Chemother.* 2001;47(4):371-375.
 15. Soto Álvarez J. Estudios observacionales para evaluar la efectividad clínica de los medicamentos. Uso de listas-guía para su diseño, análisis e interpretación. *Atención Primaria.* 2005;35(3):156-162.
 16. Hato N, Matsumoto S, Kisaki H, Takahashi H, Wakisaka H, Honda N, et al. Efficacy of early treatment of Bell's Palsy with oral acyclovir and prednisolone. *Otol Neurotol.* 2003;24(6):948-951.
 17. Kumar V, Abbas A, Aster J. *Robbins Patología Humana.* 10ª edición Nueva York, NY: Elsevier; 2012.
 18. Livi L, Meattini I, Marrazzo L, Simontacchi G, Pallotta S, Saieva C, et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial. *Eur J Cancer.* 2015;51(4):451-463.
 19. Vaidya JS, Bulsara M, Baum M, Wenz F, Massarut S, Pigorsch S, et al. Long term survival and local control outcomes from single dose targeted intraoperative radiotherapy during lumpectomy (TARGIT-IORT) for early breast cancer: TARGIT-A randomised clinical trial. *BMJ.* 2020;370:m2826.
 20. Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, Viale G, Rotmensz N, Sangalli C, et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): A randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol [Internet].* 2013;14(13):1269-77. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70497-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70497-2)
 21. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0, 2017. Disponible en: URL: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf
 22. Vargas L, Sole S, Sole CV. Cosmesis after early stage breast cancer treatment with surgery and radiation therapy: Experience of patients treated in a Chilean radiotherapy centre. *Ecancermedicalscience.* 2018;12:819.
 23. Liss AL, Ben-David MA, Jagsi R, Hayman JA, Griffith KA, Moran JM, et al. Decline of cosmetic outcomes following accelerated partial breast irradiation using intensity modulated radiation therapy: Results of a single-institution prospective clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;89(1):96-102.
 24. Moreno RA, López-Menéndez A, de Llanob J, Siesto Muriasa P, Torío Sánchez B. Análisis de supervivencia libre de enfermedad en mujeres menores de 45 años con cáncer de mama. Disponible en: URL: <https://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-ginecologia-obstetricia-7-articulo-analisis-supervivencia-libre-enfermedad-mujeres-S0210573X16300557>
 25. [No author's list]. Clinicaltrials.gov. 2014. Comparison of intra-operative radiotherapy with post-operative radiotherapy for women with early breast cancer - full text view - clinicaltrials.gov. Disponible en: URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00983684?term=intraoperative+radiation+Therapy&cond=Breast+Cancer&gndr=Female&age=1&phase=2&draw=2>